

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
23. Dezember 2004 (23.12.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/111051 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 487/04,
471/04, 519/00, A61K 31/5025, A61P 3/10 // (C07D
487/04, 237/00, 231/00) (C07D 471/04, 235/00, 221/00)
(C07D 519/00, 471/00, 471/00) (C07D 519/00, 498/00,
471/00)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/006303

(22) Internationales Anmeldedatum:
11. Juni 2004 (11.06.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
DE 103 27 439.1 18. Juni 2003 (18.06.2003) DE

(71) Anmelder (nur für AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BE, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CY,
CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC,
SD, SE, SG, SK, SL, SY, SZ, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW): BOEHRINGER
INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH [DE/DE];
Binger Strasse 173, 55216 INGELHEIM/RHEIN (DE).

(71) Anmelder (nur für DE): BOEHRINGER INGELHEIM
PHARMA GMBH & CO. KG [DE/DE]; Binger Str. 173,
55216 INGELHEIM/RHEIN (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ECKHARDT,

Matthias [DE/DE]; Kirschenweg 7, 88400 BIBER-
ACH (DE). HAUEL, Norbert [DE/DE]; Marderweg 12,
88433 SCHEMMERHOFEN (DE). LANGKOPF, Elke
[DE/DE]; Schloss 3, 88447 WARTHAUSEN (DE). HUM-
MELS BACH, Frank [DE/DE]; Ahornweg 16, 88441
MITTELBIBERACH (DE). KAUFFMANN-HEFNER,
Iris [DE/DE]; Oelbachstrasse 10/1, 88448 ATTEN-
WEILER (DE). TADAYYON, Mohammad [GB/DE];
Schülinstrasse 31, 89083 ULM (DE). MARK, Michael
[DE/DE]; Hugo-Haering-Strasse 50, 88400 BIBERACH
(DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BOEHRINGER INGEL-
HEIM PHARMA GMBH & CO. KG; Binger Str. 173,
55216 INGELHEIM/RHEIN (DE).

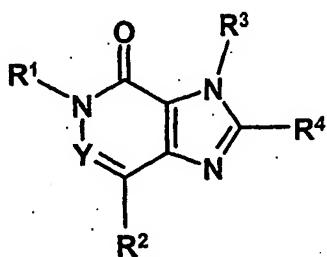
(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: IMIDAZO-PYRIDAZINONE DERIVATIVES AND IMIDAZO-PYRIDONE DERIVATIVES, PRODUCTION
THEREOF, AND USE THEREOF AS MEDICAMENTS

(54) Bezeichnung: IMIDAZOPYRIDAZINON- UND IMIDAZOPYRIDONDERIVATE, DEREN HERSTELLUNG UND DEREN
VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL



(57) Abstract: The invention relates to substituted imidazo-pyridinones and imidazo-pyridazinones of general formula (I), wherein Y and R1 to R4 are defined as indicated in claim 1, the tautomers, enantiomers, diastereomers, mixtures, and salts thereof that have valuable pharmacological properties, especially an inhibiting effect on the activity of the dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) enzyme.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Imidazo-pyridinone und Imidazo-pyridazinone der allgemeinen Formel (I), in der Y sowie R1 bis R4 wie in Anspruch 1 definiert sind, deren Tautomere, Enantio mere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine Hemmwirkung auf

die Aktivität des Enzyms Dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV).

WO 2004/111051 A1

BEST AVAILABLE COPY



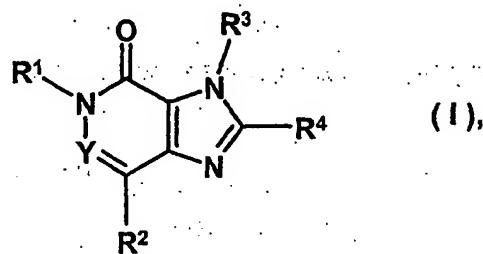
Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Imidazopyridazinon- und Imidazopyridonderivate, deren Herstellung und deren
Verwendung als Arzneimittel

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue substituierte Imidazopyridazinone und Imidazopyridone der allgemeinen Formel



deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische, deren Prodrugs und deren Salze, insbesonders deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine Hemmwirkung auf die Aktivität des Enzyms Dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV), deren Herstellung, deren Verwendung zur Prävention oder Behandlung von Krankheiten oder Zuständen, die in Zusammenhang mit einer erhöhten DPP-IV Aktivität stehen oder die durch Reduktion der DPP-IV-Aktivität verhindert oder gemildert werden können, insbesondere von Diabetes mellitus Typ I oder Typ II, die eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) oder ein physiologisch verträgliches Salz davon enthaltenden Arzneimittel sowie Verfahren zu deren Herstellung.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit die obigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, die die pharmakologisch wirksamen Verbindungen enthaltenden Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.

In der obigen allgemeinen Formel I bedeuten

2

R¹ eine durch eine Gruppe R_a substituierte C₁₋₃-Alkylgruppe, wobei

R_a eine 3,4-Dihydro-chinolinyl-, 3,4-Dihydro-isochinolinyl-, 1,4-Dihydro-chinazolinyl-, 3,4-Dihydro-chinazolinyl-, 1H-Benzo[d][1,2]oxazinyl-, 4H-Benzo[e][1,3]oxazinyl-, 4H-Benzo[d][1,3]oxazinyl- oder 2H-Benzo[1,4]oxazinylgruppe, in der jeweils

im Benzoteil eine bis drei Methingruppen jeweils durch ein Stickstoffatom ersetzt sein können und im Heterocyclenteil eine Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

eine 4H-Benzo[e][1,3]thiazinyl-, 4H-Benzo[d][1,3]thiazinyl- oder 2H-Benzo[1,4]thiazinylgruppe, in der jeweils

im Benzoteil eine bis drei Methingruppen jeweils durch ein Stickstoffatom ersetzt sein können und im Heterocyclenteil eine Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann sowie das Schwefelatom durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann,

eine 2-Oxo-2H-benzo[e][1,3]oxazinyl- oder 2,2-Dioxo-1H-benzo[c][1,2]thiazinylgruppe, in der jeweils im Benzoteil

eine bis drei Methingruppen jeweils durch ein Stickstoffatom ersetzt sein können,

eine 2,3-Dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazepinyl-, 4,5-Dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepinyl- oder 5-Oxo-4,5-dihydro-3H-benzo[e][1,4]diazepinylgruppe, in der jeweils

im Benzoteil eine bis drei Methingruppen jeweils durch ein Stickstoffatom ersetzt sein können und im Heterocyclenteil eine Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

3

eine 2,3-Dihydro-benzo[f][1,4]oxazepinyl- oder 2,3-Dihydro-benzo[b][1,4]-oxazepinylgruppe, in der jeweils

im Benzoteil eine bis drei Methingruppen jeweils durch ein Stickstoffatom ersetzt sein können und im Heterocyclteil eine Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

eine 2,3-Dihydro-benzo[b][1,4]thiazepinyl- oder 2,3-Dihydro-benzo[f][1,4]-thiazepinylgruppe, in der jeweils

im Benzoteil eine bis drei Methingruppen jeweils durch ein Stickstoffatom ersetzt sein können und im Heterocyclteil eine Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann und das Schwefelatom durch eine Sulfanyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann,

eine 5-Oxo-4,5-dihydro-benzo[f][1,3,4]oxadiazepinylgruppe, in der

im Benzoteil eine bis drei Methingruppen jeweils durch ein Stickstoffatom ersetzt sein können,

eine 11H-Dibenzo[b,e]azepinyl- oder 5H-Dibenzo[a,d]cycloheptenylgruppe, in der jeweils

im Benzoteil eine bis drei Methingruppen jeweils durch ein Stickstoffatom ersetzt sein können und die Methylengruppe im Heterocyclteil durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Carbonyl-, Sulfanyl- oder Sulfonylgruppe oder durch eine durch R_x substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann, wobei

R_x ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₄-Alkyl-, C₂₋₄-Alkenyl-, C₂₋₄-Alkinyl-, C₃₋₆-Cycloalkyl-, C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-, Aryl-, Aryl-C₁₋₃-alkyl-, Hydroxy-C₂₋₄-alkyl-, C₁₋₃-Alkyloxy-C₂₋₄-alkyl-, C₃₋₆-Cycloalkyloxy-C₂₋₄-alkyl-, Amino-C₂₋₄-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₂₋₄-alkyl, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₂₋₄-alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-carbonyl-, C₁₋₃-

Alkyloxy-carbonyl-, C₁₋₃-Alkyloxy-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Aryl-carbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-sulfonyl- oder Aryl-sulfonylgruppe darstellt,

eine Phenanthridinylgruppe, in der

im Benzoteil eine bis drei Methingruppen jeweils durch ein Stickstoffatom ersetzt sein können, und

eine 1,2,3,4-Tetrahydro-phenanthridinyl-, 1,2,3,4,4a,10b-Hexahydro-phenanthridinyl-, 2,3-Dihydro-1H-4-aza-cyclopenta[a]naphthyl- oder eine 8,9,10,11-Tetrahydro-7H-6-aza-cyclohepta[a]naphthylgruppe, in der jeweils

im Benzoteil eine bis drei Methingruppen jeweils durch ein Stickstoffatom ersetzt sein können und ein oder zwei Methylengruppen jeweils durch ein Sauerstoffatom oder eine Carbonylgruppe ersetzt sein können, wobei, falls zwei Methylengruppen jeweils durch ein Sauerstoffatom ersetzt sind, die Sauerstoffatome durch mindestens zwei Methyleneinheiten voneinander getrennt sein müssen,

eine Phenanthrenylgruppe, in der

jeweils eine bis drei der Methingruppen in Position 1 bis 4 und 5 bis 8 durch jeweils ein Stickstoffatom ersetzt sein können,

eine 1,2,3,4-Tetrahydro-phenanthrenyl- oder eine 1,2,3,4,5,6,7,8-Octahydro-phenanthrenylgruppe, in der

jeweils ein oder zwei der Methylengruppen in Position 1 bis 4 und 5 bis 8 durch jeweils ein Sauerstoffatom oder eine Carbonylgruppe ersetzt sein können, wobei, falls zwei Methylengruppen durch jeweils ein Sauerstoffatom ersetzt sind, die Sauerstoffatome durch mindestens zwei Methyleneinheiten voneinander getrennt sein müssen,

5

eine 5*H*-Benzo[*e*]pyrrolo[1,2-*a*][1,4]diazepinyl-, Thieno[3,2-*b*][1,4]benzoxazepinyl-, 5*H*-Dibenzo[*d,f*][1,3]diazepinyl- oder eine 5-Oxa-7-aza-dibenzo[*a,c*]-cycloheptenylgruppe, in der jeweils

im Benzoteil eine bis drei Methingruppen durch jeweils ein Stickstoffatom ersetzt sein können,

eine Naphtho[1,2-*d*]oxazolyl-, Naphtho[2,1-*d*]oxazolyl-, Naphtho[1,2-*d*]thiazolyl-, Naphtho[2,1-*d*]thiazolyl-, Naphtho[1,2-*d*]imidazolyl-, Naphtho[1,2-*b*]furanyl- oder Naphtho[2,1-*b*]furanylgruppe, in der jeweils

im Naphthylteil eine bis drei Methingruppen durch jeweils ein Stickstoffatom ersetzt sein können,

oder eine Furo[3,2-*c*]isochinolinyl-, Pyrazolo[1,5-*c*]chinazolinyl- oder 1*H*-Perimidinylgruppe bedeutet,

wobei die Methylen- und Methingruppen der vorstehend erwähnten Reste R_a durch die Gruppen R¹⁰ bis R¹³ und zusätzlich durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert sein können und die Iminogruppen der vorstehend erwähnten Reste R_a durch die wie vorstehend definierten Reste R_x substituiert sein können und

R¹⁰ ein Wasserstoffatom,

ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom,

eine C₁₋₄-Alkyl-, Hydroxy-, oder C₁₋₄-Alkyloxygruppe,

eine Nitro-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-, Cyan-C₁₋₃-alkylamino-, N-(Cyan-C₁₋₃-alkyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, C₁₋₃-Alkyloxy-carbonyl-C₁₋₃-alkylamino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Morpholin-4-yl-, Piperazin-1-yl-, oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-Gruppe,

eine C₁₋₃-Alkyl-carbonylamino-, Arylcarbonylamino-, Aryl-C₁₋₃-alkyl-carbonylamino-, C₁₋₃-Alkyloxy-carbonylamino-, Aminocarbonylamino-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)aminocarbonylamino-, Pyrrolidin-1-yl-carbonylamino-, Piperidin-1-yl-carbonylamino-, Morpholin-4-yl-carbonylamino-, Piperazin-1-yl-carbonylamino- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-carbonylamino-, C₁₋₃-Alkyl-sulfonylamino-, Bis-(C₁₋₃-alkylsulfonyl)-amino-, Aminosulfonylamino-, C₁₋₃-Alkylamino-sulfonyl-amino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-sulfonylamino-, Pyrrolidin-1-yl-sulfonyl-amino-, Piperidin-1-yl-sulfonylamino-, Morpholin-4-yl-sulfonylamino-, Piperazin-1-yl-sulfonylamino- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-sulfonyl-amino-, (C₁₋₃-Alkylamino)thiocarbonylamino-, (C₁₋₃-Alkyloxy-carbonyl-amino)carbonylamino-, Arylsulfonylamino- oder Aryl-C₁₋₃-alkyl-sulfonylaminogruppe,

eine N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkyl-carbonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-arylcarbo-nylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-aryl-C₁₋₃-alkyl-carbonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkyloxy-carbonylamino-, N-(Aminocarbonyl)-C₁₋₃-alkylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl)-C₁₋₃-alkylamino-, N-[Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-carbonyl]-C₁₋₃-alkylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkyl-sulfonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-arylsulfonylamino-, oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-aryl-C₁₋₃-alkyl-sulfo-nylaminogruppe,

eine 2-Oxo-imidazolidin-1-yl-, 2,4-Dioxo-imidazolidin-1-yl-, 2,5-Dioxo-imidazolidin-1-yl- oder 2-Oxo-hexahydropyrimidin-1-ylgruppe, in der das Stickstoffatom in 3-Stellung jeweils durch eine Methyl- oder Ethylgruppe substituiert sein kann,

eine Cyan-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-, Piperidin-1-yl-carbonyl-, Morpholin-4-yl-carbonyl-, Piperazin-1-yl-carbonyl- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-carbonylgruppe,

eine C₁₋₃-Alkyl-carbonyl- oder eine Arylcarbonylgruppe,

7

eine Carboxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyloxy-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Cyan-C₁₋₃-alkyl-, Aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Piperidin-1-yl-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Morphin-4-yl-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Piperazin-1-yl-carbonyl-C₁₋₃-alkyl- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-carbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe,

eine Carboxy-C₁₋₃-alkyloxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-carbonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, Cyan-C₁₋₃-alkyloxy-, Aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, C₁₋₃-Alkyl-amino-carbonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, Piperidin-1-yl-carbonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, Morphin-4-yl-carbonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, Piperazin-1-yl-carbonyl-C₁₋₃-alkyloxy- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-carbonyl-C₁₋₃-alkyloxygruppe,

eine Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyloxy-C₁₋₃-alkyl-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, Pyrrolidin-1-yl-C₁₋₃-alkyl-, Piperidin-1-yl-C₁₋₃-alkyl-, Morphin-4-yl-C₁₋₃-alkyl-, Piperazin-1-yl-C₁₋₃-alkyl- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-C₁₋₃-alkylgruppe,

eine Hydroxy-C₁₋₃-alkyloxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-C₁₋₃-alkyloxy-, C₁₋₃-Alkylsulfanyl-C₁₋₃-alkyloxy-, C₁₋₃-Alkylsulfinyl-C₁₋₃-alkyloxy-, C₁₋₃-Alkylsulfonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, Amino-C₁₋₃-alkyloxy-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyloxy-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyloxy-, Pyrrolidin-1-yl-C₁₋₃-alkyloxy-, Piperidin-1-yl-C₁₋₃-alkyloxy-, Morphin-4-yl-C₁₋₃-alkyloxy-, Piperazin-1-yl-C₁₋₃-alkyloxy- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-C₁₋₃-alkyloxygruppe,

eine Mercapto-, C₁₋₃-Alkylsulfanyl-, C₁₋₃-Alkylsulfinyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonyloxy-, Arylsulfonyloxy-, Trifluormethylsulfanyl-, Trifluoromethylsulfinyl- oder Trifluoromethylsulfonylgruppe,

eine Sulfo-, Aminosulfonyl-, C₁₋₃-Alkyl-amino-sulfonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-sulfonyl-, Pyrrolidin-1-yl-sulfonyl-, Piperidin-1-yl-sulfonyl-, Morpholin-4-yl-sulfonyl-, Piperazin-1-yl-sulfonyl- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-sulfonylgruppe,

eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methyl- oder Methoxygruppe,

eine durch 1 bis 5 Fluoratome substituierte Ethyl- oder Ethoxygruppe,

eine C₂₋₄-Alkenyl- oder C₂₋₄-Alkinylgruppe,

eine C₃₋₄-Alkenyloxy- oder C₃₋₄-Alkinyloxygruppe,

eine C₃₋₆-Cycloalkyl- oder C₃₋₆-Cycloalkyloxygruppe,

eine C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl- oder C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyloxygruppe oder

eine Aryl-, Aryloxy-, Aryl-C₁₋₃-alkyl- oder Aryl-C₁₋₃-alkyloxygruppe,

R¹¹ und R¹², die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom, ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkyloxy- oder Cyangruppe, oder

R¹¹ zusammen mit R¹², sofern diese an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind, auch eine Methylendioxy-, Difluormethylendioxy-, Ethylenedioxy- oder eine geradkettige C₃₋₅-Alkylengruppe und

R¹³ ein Wasserstoffatom, ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkyloxygruppe bedeuten,

R² ein Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom,

eine C₁₋₆-Alkylgruppe,

eine C₂₋₄-Alkenylgruppe,

eine C₃₋₄-Alkinylgruppe,

eine C₃₋₆-Cycloalkylgruppe;

eine C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkylgruppe,

eine Tetrahydrofuran-3-yl-, Tetrahydropyran-3-yl-, Tetrahydropyran-4-yl-, Tetrahydrofurylmethyl- oder Tetrahydropyranyl methylgruppe,

eine Arylgruppe,

eine Aryl-C₁₋₄-alkylgruppe,

eine Aryl-C₂₋₃-alkenylgruppe,

eine Arylcarbonylgruppe,

eine Arylcarbonyl-C₁₋₂-alkylgruppe,

eine Heteroarylgruppe,

eine Heteroaryl-C₁₋₃-alkylgruppe,

eine Furanylcarbonyl-, Thienylcarbonyl-, Thiazolylcarbonyl- oder Pyridylcarbonylgruppe,

eine Furanylcarbonylmethyl-, Thienylcarbonylmethyl-, Thiazolylcarbonylmethyl- oder Pyridylcarbonylmethylgruppe,

eine C₁₋₄-Alkyl-carbonyl-Gruppe,

eine C₁₋₄-Alkyl-carbonyl-C₁₋₂-alkyl-Gruppe,

eine C₃₋₆-Cycloalkyl-carbonyl-Gruppe,

eine C₃₋₆-Cycloalkyl-carbonyl-C₁₋₂-alkyl-Gruppe,

eine Aryl-A- oder Aryl-A-C₁₋₃-alkyl-gruppe, wobei A ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Imino-, C₁₋₃Alkylimino-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe bedeutet,

eine Gruppe R_b, wobei

R_b eine Cyano-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-amino-carbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-carbonyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl-, Morphin-4-ylcarbonyl-, Piperazin-1-ylcarbonyl-, 4-Methylpiperazin-1-ylcarbonyl-, 4-Ethylpiperazin-1-ylcarbonyl-, Hydroxy-, Mercapto-, C₁₋₃-Alkyloxy-, C₁₋₃-Alkylsulfenyl-, C₁₋₃-Alkylsulfinyl-, C₁₋₃-Alkyl-sulfonyl-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Morphin-4-yl-, Piperazin-1-yl-, 4-Methyl-piperazin-1-yl- oder 4-Ethyl-piperazin-1-yl-gruppe bedeutet,

oder eine durch eine Gruppe R_b substituierte C₁₋₄-Alkylgruppe, wobei R_b wie oben erwähnt definiert ist,

Y ein Stickstoffatom oder eine Gruppe der Formel C-R⁵,

wobei R⁵ wie R² definiert ist und jeweils einer der beiden Reste R² und R⁵ ein Wasserstoffatom oder ein C₁₋₃-Alkylgruppe sein muss,

R³ eine C₃₋₈-Alkylgruppe,

eine durch eine Gruppe R_c substituierte C₁₋₃-Alkylgruppe, wobei

11

- R_c eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte C₃₋₇-Cycloalkylgruppe,
- eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte C₅₋₇-Cycloalkenylgruppe,
- eine Arylgruppe oder
- eine Furanyl-, Thienyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Thiazolyl-, Isothiazolyl-, Pyridyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidyl- oder Pyrazinylgruppe bedeutet, wobei die vorstehend erwähnten heterocyclischen Reste jeweils durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen oder durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom oder durch eine Trifluormethyl-, Cyan- oder C₁₋₃-Alkyloxygruppe substituiert sein können,
- eine C₃₋₈-Alkenylgruppe,
- eine durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder durch eine Trifluormethylgruppe substituierte C₃₋₆-Alkenylgruppe,
- eine C₃₋₈-Alkinylgruppe,
- eine Aryl-C₂₋₄-alkenylgruppe,
- und
- R⁴ eine Azetidin-1-yl- oder Pyrrolidin-1-ylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder eine Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-Gruppe substituiert ist und zusätzlich durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann,
- eine Piperidin-1-yl- oder Hexahydroazepin-1-ylgruppe, die in 3-Stellung oder in 4-Stellung durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder eine Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-Gruppe

substituiert ist und zusätzlich durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann,

eine 3-Amino-piperidin-1-ylgruppe, in der der Piperidin-1-yl-Teil zusätzlich durch eine Aminocarbonyl-, C₁₋₂-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₂-alkyl)aminocarbonyl-, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-, (2-Cyan-pyrrolidin-1-yl-)carbonyl-, Thiazolidin-3-yl-carbonyl-, (4-Cyan-thiazolidin-3-yl)carbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl- oder Morpholin-4-ylcarbonyl-Gruppe substituiert ist,

eine 3-Amino-piperidin-1-ylgruppe, in der der Piperidin-1-yl-Teil in 4-Stellung oder in 5-Stellung zusätzlich durch eine Hydroxy- oder Methoxygruppe substituiert ist,

eine 3-Amino-piperidin-1-ylgruppe, in der die Methylengruppe in 2-Stellung oder in 6-Stellung durch eine Carbonylgruppe ersetzt ist,

eine in 3-Stellung durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-gruppe substituierte Piperidin-1-yl- oder Hexahydroazepin-1-yl-gruppe, in denen jeweils zwei Wasserstoffatome am Kohlenstoffgerüst der Piperidin-1-yl- oder Hexahydroazepin-1-yl-gruppe durch eine geradkettige Alkylenbrücke ersetzt sind, wobei diese Brücke 2 bis 5 Kohlenstoffatome enthält, wenn die zwei Wasserstoffatome sich am selben Kohlenstoffatom befinden, oder 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die Wasserstoffatome an benachbarten Kohlenstoffatomen befinden, oder 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch ein Atom getrennt sind, oder 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch zwei Atome getrennt sind,

eine Azetidin-1-yl-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl- oder Hexahydroazepin-1-ylgruppe, die durch eine Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- oder eine Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert ist,

eine gegebenenfalls am Kohlenstoffgerüst durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte Piperazin-1-yl- oder [1,4]Diazepan-1-ylgruppe,

13

eine gegebenenfalls am Kohlenstoffgerüst durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte 3-Imino-piperazin-1-yl-, 3-Imino-[1,4]diazepan-1-yl- oder 5-Imino-[1,4]diazepan-1-ylgruppe,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte [1,4]Diazepan-1-ylgruppe, die in 6-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist,

eine C₃₋₇-Cycloalkylgruppe, die durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

eine C₃₋₇-Cycloalkylgruppe, die durch eine Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- oder eine Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert ist,

eine C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₂-alkylgruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

eine C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₂-alkylgruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- oder eine Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert ist,

eine C₃₋₇-Cycloalkylaminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert ist, wobei die beiden Stickstoffatome am Cycloalkylteil durch mindestens zwei Kohlenstoffatome voneinander getrennt sind,

eine N-(C₃₋₇-Cycloalkyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert ist, wobei die beiden Stickstoffatome am Cycloalkylteil durch mindestens zwei Kohlenstoffatome voneinander getrennt sind,

eine C₃₋₇-Cycloalkylaminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- oder eine Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert ist,

14

eine N-(C₃₋₇-Cycloalkyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- oder eine Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert ist,

eine C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₂-alkyl-aminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

eine N-(C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₂-alkyl)-N-(C₁₋₂-alkyl)-aminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

eine C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₂-alkyl-aminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- oder eine Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert ist,

eine N-(C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₂-alkyl)-N-(C₁₋₂-alkyl)-aminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- oder eine Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert ist,

eine R¹⁹-C₂₋₄-Alkylamino-Gruppe, in der R¹⁹ durch mindestens zwei Kohlenstoffatome vom Stickstoffatom des C₂₋₄-Alkylamino-Teils getrennt ist und

R¹⁹ eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe darstellt,

eine R¹⁹-C₂₋₄-Alkylamino-Gruppe, in der das Stickstoffatom des C₂₋₄-Alkylamino-Teils durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert ist und R¹⁹ durch mindestens zwei Kohlenstoffatome vom Stickstoffatom des C₂₋₄-Alkylamino-Teils getrennt ist, wobei R¹⁹ wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine durch den Rest R²⁰ substituierte Aminogruppe, in der

R²⁰ eine Azetidin-3-yl-, Azetidin-2-ylmethyl-, Azetidin-3-ylmethyl-, Pyrrolidin-3-yl-, Pyrrolidin-2-ylmethyl-, Pyrrolidin-3-ylmethyl-, Piperidin-3-yl-, Piperidin-4-yl-, Piperidin-2-ylmethyl-, Piperidin-3-ylmethyl- oder Piperidin-4-ylmethylgruppe

15

darstellt, wobei die für R²⁰ erwähnten Reste jeweils durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein können,

eine durch den Rest R²⁰ und eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Aminogruppe, in der R²⁰ wie vorstehend erwähnt definiert ist, wobei die für R²⁰ erwähnten Reste jeweils durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein können,

eine R¹⁹-C₃₋₄-alkyl-gruppe, in der der C₃₋₄-Alkylteil geradkettig ist und zusätzlich durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann, wobei R¹⁹ wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine 3-Amino-2-oxo-piperidin-5-yl- oder 3-Amino-2-oxo-1-methyl-piperidin-5-yl-Gruppe,

eine Pyrrolidin-3-yl-, Piperidin-3-yl-, Piperidin-4-yl, Hexahydroazepin-3-yl- oder Hexahydroazepin-4-ylgruppe, die in 1-Stellung durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)aminogruppe substituiert ist,

oder eine Azetidin-2-yl-C₁₋₂-alkyl-, Azetidin-3-yl-C₁₋₂-alkyl, Pyrrolidin-2-yl-C₁₋₂-alkyl-, Pyrrolidin-3-yl-, Pyrrolidin-3-yl-C₁₋₂-alkyl-, Piperidin-2-yl-C₁₋₂-alkyl-, Piperidin-3-yl-, Piperidin-3-yl-C₁₋₂-alkyl-, Piperidin-4-yl- oder Piperidin-4-yl-C₁₋₂-alkylgruppe, wobei die vorstehend erwähnten Gruppen jeweils durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein können,

wobei unter den bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten Arylgruppen Phenyl- oder Naphthylgruppen zu verstehen sind, welche durch R_h mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und R_h ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, eine Trifluormethyl-, Cyan-, Nitro-, Amino-, Aminocarbonyl-, Aminosulfonyl-, Methylsulfonyl, Acetylamino-, Methylsulfonylamino-, C₁₋₃-Alkyl-, Cyclopropyl-, Ethenyl-, Ethinyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-, Difluormethoxy- oder Trifluormethoxygruppe darstellt,

unter den bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Heteroarylgruppen eine Pyrrolyl-, Furanyl-, Thienyl-, Pyridyl-, Indolyl-, Benzofuranyl-, Benzo-thiophenyl-, Chinolinyl- oder Isochinolinylgruppe zu verstehen ist,

oder eine Pyrrolyl-, Furanyl-, Thienyl- oder Pyridylgruppe zu verstehen ist, in der eine oder zwei Methingruppen durch Stickstoffatome ersetzt sind,

oder eine Indolyl-, Benzofuranyl-, Benzothiophenyl-, Chinolinyl- oder Isochinolinylgruppe zu verstehen ist, in der eine bis drei Methingruppen durch Stickstoffatome ersetzt sind;

und die vorstehend erwähnten Heteroarylgruppen durch R_h mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und R_h wie vorstehend erwähnt definiert ist,

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkenyl- und Alkinylgruppen geradkettig oder verzweigt sein können,

und wobei die Wasserstoffatome der in den Definitionen enthaltenen Methyl- oder Ethylgruppen ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können,

deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische, deren Prodrugs und deren Salze.

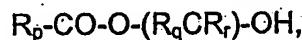
Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, die einen oder mehrere in-vivo abspaltbare Reste enthalten, stellen sogenannte Prodrugs dar.

Die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Carboxygruppen können durch eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe oder durch eine unter physiologischen Bedingungen negativ geladene Gruppe ersetzt sein,

des Weiteren können die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Amino- und Iminogruppen durch einen in-vivo abspaltbaren Rest substituiert sein.

Derartige Gruppen werden beispielsweise in der W.O 98/46576 und von N.M. Nielsen et al. in International Journal of Pharmaceutics 39, 75-85 (1987) beschrieben.

Unter einer in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe ist beispielsweise eine Hydroxymethylgruppe, eine mit einem Alkohol veresterte Carboxygruppe, in der der alkoholische Teil vorzugsweise ein C₁₋₆-Alkanol, ein Phenyl-C₁₋₃-alkanol, ein C₃₋₉-Cycloalkanol, wobei ein C₅₋₈-Cycloalkanol zusätzlich durch ein oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann; ein C₅₋₈-Cycloalkanol, in dem eine Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyloxycarbonyl- oder C₂₋₆-Alkanoylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt ist und der Cycloalkanolteil zusätzlich durch ein oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein C₄₋₇-Cycloalkenol, ein C₃₋₅-Alkenol, ein Phenyl-C₃₋₅-alkenol, ein C₃₋₅-Alkinol oder Phenyl-C₃₋₅-alkinol mit der Maßgabe, daß keine Bindung an das Sauerstoffatom von einem Kohlenstoffatom ausgeht, welches eine Doppel- oder Dreifachbindung trägt; ein C₃₋₈-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkanol, ein Bicycloalkanol mit insgesamt 8 bis 10 Kohlenstoffatomen, das im Bicycloalkylteil zusätzlich durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann; ein 1,3-Dihydro-3:oxo-1-isobenzfuranol oder ein Alkohol der Formel



in dem

R_p eine C₁₋₈-Alkyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl-, C₁₋₈-Alkyloxy-, C₅₋₇-Cycloalkyloxy-, Phenyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe;

R_q ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl- oder Phenylgruppe und

R_r ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe darstellen,

unter einer unter physiologischen Bedingungen negativ geladenen Gruppe wie eine Tetrazol-5-yl-, Phenylcarbonylaminocarbonyl-, Trifluormethylcarbonylaminocarbonyl-, C₁₋₆-Alkylsulfonylamino-, Phenylsulfonylamino-, Benzylsulfonylamino-, Trifluormethyl-

sulfonylamino-, C₁₋₆-Alkylsulfonylaminocarbonyl-, Phenylsulfonylaminocarbonyl-, Benzylsulfonylaminocarbonyl- oder Perfluor-C₁₋₆-alkylsulfonylaminocarbonylgruppe

und unter einem von einer Imino- oder Aminogruppe in-vivo abspaltbaren Rest beispielsweise eine Hydroxygruppe, eine Acylgruppe wie eine gegebenenfalls durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, durch C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkyloxygruppen mono- oder disubstituierte Phenylcarbonylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine Pyridinoylgruppe oder eine C₁₋₁₆-Alkanoylgruppe wie die Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butanoyl-, Pentanoyl- oder Hexanoylgruppe, eine 3,3,3-Trichlorpropionyl- oder Allyloxycarbonylgruppe, eine C₁₋₁₆-Alkyloxy-carbonyl- oder C₁₋₁₆-Alkylcarbonyloxygruppe, in denen Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluor- oder Chloratome ersetzt sein können, wie die Methoxy-carbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, Butoxycarbonyl-, tert.-Butoxycarbonyl-, Pentoxy carbonyl-, Hexoxycarbonyl-, Octyloxycarbonyl-, Nonyloxycarbonyl-, Decyloxycarbonyl-, Undecyloxycarbonyl-, Dodecyloxycarbonyl-, Hexadecyloxycarbonyl-, Methylcarbonyloxy-, Ethylcarbonyloxy-, 2,2,2-Trichlorethyl-carbonyloxy-, Propylcarbonyloxy-, Isopropylcarbonyloxy-, Butylcarbonyloxy-, tert.-Butylcarbonyloxy-, Pentylcarbonyloxy-, Hexylcarbonyloxy-, Octylcarbonyloxy-, Nonylcarbonyloxy-, Decylcarbonyloxy-, Undecylcarbonyloxy-, Dodecylcarbonyloxy- oder Hexadecylcarbonyloxygruppe, eine Phenyl-C₁₋₆-alkyloxycarbonylgruppe wie die Benzylloxycarbonyl-, Phenylethoxycarbonyl- oder Phenylpropoxycarbonylgruppe, eine 3-Amino-propionylgruppe, in der die Aminogruppe durch C₁₋₆-Alkyl- oder C₃₋₇-Cycloalkylgruppen mono- oder disubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können; eine C₁₋₃-Alkylsulfonyl-C₂₋₄-alkyloxycarbonyl-, C₁₋₃-Alkyloxy-C₂₋₄-alkyloxy-C₂₋₄-alkyloxycarbonyl-, R_p-CO-O-(R_qCR_t)-O-CO-, C₁₋₆-Alkyl-CO-NH-(R_sCR_t)-O-CO- oder C₁₋₆-Alkyl-CO-O-(R_sCR_t)-(R_sCR_t)-O-CO- Gruppe, in denen R_p bis R_t wie vorstehend erwähnt definiert sind,

R_s und R_t, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome oder C₁₋₃-Alkylgruppen darstellen,

zu verstehen.

Des Weiteren schließen die in den vor- und nachstehenden Definitionen erwähnten gesättigten Alkyl- und Alkyloxyteile, die mehr als 2 Kohlenstoffatome enthalten, soweit nichts Anderes erwähnt würde, auch deren verzweigte Isomere wie beispielsweise die Isopropyl-, tert.Butyl-, Isobutylgruppe etc. ein.

Bevorzugt sind diejenigen Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen

R^1 eine durch eine Gruppe R_a substituierte Methylgruppe, wobei

R_a eine 3,4-Dihydro-chinolinylgruppe,

eine 3,4-Dihydro-isochinolinylgruppe,

eine 1,4-Dihydro-chinazolinyl- oder 4-Oxo-1,4-dihydro-chinazolinylgruppe,

eine 3,4-Dihydro-chinazolinyl- oder 4-Oxo-3,4-dihydro-chinazolinylgruppe,

eine 1*H*-Benzo[*d*][1,2]oxazinyl- oder 1-Oxo-1*H*-benzo[*d*][1,2]oxazinylgruppe,

eine 4*H*-Benzo[*e*][1,3]oxazinyl- oder 4-Oxo-4*H*-benzo[*e*][1,3]oxazinylgruppe,

eine 4*H*-Benzo[*d*][1,3]oxazinyl- oder 4-Oxo-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazinylgruppe,

eine 2*H*-Benzo[1,4]oxazinyl- oder 2-Oxo-2*H*-benzo[1,4]oxazinylgruppe,

eine 4*H*-Benzo[*e*][1,3]thiazinyl- oder 4-Oxo-4*H*-benzo[*e*][1,3]thiazinylgruppe,

eine 4*H*-Benzo[*d*][1,3]thiazinyl- oder 2*H*-Benzo [1,4]thiazinylgruppe;

eine 2-Oxo-2*H*-benzo[*e*][1,3]oxazinyl- oder 2,2-Dioxo-1*H*-benzo[*c*][1,2]thiazinylgruppe,

20

eine 2,3-Dihydro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepinyl- oder 2-Oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepinylgruppe,

eine 4,5-Dihydro-3*H*-benzo[b][1,4]diazepinyl- oder 4-Oxo-4,5-dihydro-3*H*-benzo[b][1,4]diazepinylgruppe,

eine 5-Oxo-4,5-dihydro-3*H*-benzo[e][1,4]diazepinylgruppe,

eine 2,3-Dihydro-benzo[f][1,4]oxazepinyl- oder 2,3-Dihydro-benzo[b][1,4]-oxazepinylgruppe,

eine 2,3-Dihydro-benzo[f][1,4]thiazepinyl- oder 2,3-Dihydro-benzo[b][1,4]-thiazepinylgruppe,

eine 5-Oxo-4,5-dihydro-benzo[f][1,3,4]oxadiazepinylgruppe,

eine 11*H*-Dibenzo[b,e]azepinyl- oder 11-Oxo-11*H*-dibenzo[b,e]azepinylgruppe,

eine 11*H*-Benzo[e]pyrido[3,2-*b*]azepinyl- oder eine 5*H*-1,9,10-Triaza-dibenzo[a,d]cycloheptenylgruppe,

eine 5*H*-Dibenzo[b,e][1,4]diazepinyl- oder Dibenzo[b,f][1,4]oxazepinylgruppe,

eine Dibenzo[b,f][1,4]thiazepinyl-, 5-Oxo-dibenzo[b,f][1,4]thiazepinyl- oder 5,5-Dioxo-dibenzo[b,f][1,4]thiazepinylgruppe,

eine 5*H*-Dibenzo[a,d]cycloheptenyl- oder 5*H*-Dibenzo[b,f]azepinylgruppe,

eine Phenanthridinyl-, Benzo[c][1,5]naphthyridinyl-, Benzo[h][1,6]naphthyridinyl-, Benzo[c][1,8]naphthyridinyl-, Benzo[f][1,7]naphthyridinyl- oder 1,5,9-Triaza-phenanthrenylgruppe,

21

eine 1,2,3,4-Tetrahydro-phenanthridinyl-, 1,2,3,4,4a,10b-Hexahydro-phenanthridinyl-, 2,3-Dihydro-1H-4-aza-cyclopenta[a]naphthyl- oder 8,9,10,11-Tetrahydro-7H-6-aza-cyclohepta[a]naphthylgruppe,

eine 2,3-Dihydro-1H-4-oxa-10-aza-phenanthrenyl- oder 1-Oxo-2,3-dihydro-1H-4-oxa-10-aza-phenanthrenylgruppe,

eine Phenanthrenyl-, Benzo[h]chinolinyl-, Benzo[f]chinolinyl- oder Benzo[f]chinoxalinylgruppe,

eine 5H-Benzo[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazepinyl-, Thieno[3,2-b][1,4]benzoxazepinyl-, 5H-Dibenzo[d,f][1,3]diazepinyl- oder 5-Oxa-7-aza-dibenzo[a,c]-cycloheptenylgruppe,

eine Naphtho[1,2-d]oxazolyl-, Naphtho[2,1-d]oxazolyl -, Naphtho[1,2-d]thiazolyl-, Naphtho[2,1-d]thiazolyl-, Naphtho[1,2-d]imidazolyl-, Naphtho[1,2-b]furanyl- oder Naphtho[2,1-b]furanylgruppe;

oder eine Furo[3,2-c]isochinolinyl-, Pyrazolo[1,5-c]chinazolinyl- oder 1H-Perimidinylgruppe bedeutet,

wobei die Benzogruppen der vorstehend erwähnten Reste R_a durch die Gruppen R¹⁰ bis R¹³ substituiert sind und die Alkyleneinheiten der vorstehend erwähnten Reste R_a durch ein oder zwei Fluoratome oder ein oder zwei C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkyloxy-carbonylgruppen substituiert sein können und die Iminogruppen der vorstehend erwähnten Reste R_a durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert sein können und

R¹⁰ ein Wasserstoffatom,

ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom,

eine C₁₋₃-Alkyl- oder Cyclopropylgruppe,

22

eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkyloxy- oder Cyclopropyloxygruppe,

eine Nitro-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)aminogruppe,

eine C₁₋₃-Alkyl-carbonylamino- oder C₁₋₃-Alkyl-sulfonylamino gruppe,

eine Cyan-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe,

eine Mercapto-, C₁₋₃-Alkylsulfanyl-, C₁₋₃-Alkylsulfinyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonyl- oder Aminosulfonylgruppe oder

eine Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Difluormethoxy- oder Trifluor methoxygruppe und

R¹¹, R¹² und R¹³, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom, ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Methyl-, Trifluormethyl- oder Methoxygruppe bedeuten,

R² ein Wasserstoffatom oder

eine C₁₋₃-Alkyl-, Cyclopropyl-, Trifluormethyl-, Cyanomethyl- oder 2-Cyano ethylgruppe,

Y ein Stickstoffatom oder eine Gruppe der Formel C-R⁵,

wobei R⁵ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe bedeutet,

R³ eine 2-Buten-1-yl- oder 3-Methyl-2-buten-1-ylgruppe,

eine 1-Buten-1-ylgruppe,

eine 2-Butin-1-ylgruppe oder

eine 1-Cyclopenten-1-ylmethylgruppe

und

R⁴ eine (3-Amino-piperidin-1-yl)gruppe bedeuten,

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkylgruppen geradkettig oder verzweigt sein können,

deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

Besonders bevorzugt sind diejenigen Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen

R¹ eine durch eine Gruppe R_a substituierte Methylgruppe, wobei

R_a eine 3,4-Dihydro-chinolin-2-ylgruppe,

eine 3,4-Dihydro-isochinolin-1-ylgruppe,

eine 1,4-Dihydro-chinazolin-2-yl- oder 4-Oxo-1,4-dihydro-chinazolin-2-ylgruppe,

eine 3,4-Dihydro-chinazolin-2-yl- oder 4-Oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-ylgruppe,

eine 1H-Benzo[d][1,2]oxazin-4-yl- oder 1-Oxo-1H-benzo[d][1,2]oxazin-4-ylgruppe,

eine 4H-Benzo[e][1,3]oxazin-2-yl- oder 4-Oxo-4H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ylgruppe,

24

eine 4H-Benzo[d][1,3]oxazin-2-yl- oder 4-Oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2-ylgruppe,

eine 2H-Benzo[1,4]oxazin-3-yl- oder 2-Oxo-2H-benzo[1,4]oxazin-3-ylgruppe,

eine 4H-Benzo[e][1,3]thiazin-2-yl- oder 4-Oxo-4H-benzo[e][1,3]thiazin-2-ylgruppe,

eine 4H-Benzo[d][1,3]thiazin-2-yl- oder 2H-Benzo[1,4]thiazin-3-ylgruppe,

eine 2-Oxo-2H-benzo[e][1,3]oxazin-4-yl- oder 2,2-Dioxo-1H-benzo[c][1,2]thiazin-4-ylgruppe,

eine 2,3-Dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-5-yl- oder 2-Oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-5-ylgruppe,

eine 4,5-Dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl- oder 4-Oxo-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-ylgruppe,

eine 5-Oxo-4,5-dihydro-3H-benzo[e][1,4]diazepin-2-ylgruppe,

eine 2,3-Dihydro-benzo[f][1,4]oxazepin-5-yl- oder 2,3-Dihydro-benzo[b][1,4]-oxazepin-4-ylgruppe,

eine 2,3-Dihydro-benzo[f][1,4]thiazepin-5-yl- oder 2,3-Dihydro-benzo[b][1,4]-thiazepin-4-ylgruppe,

eine 5-Oxo-4,5-dihydro-benzo[f][1,3,4]oxadiazepin-2-ylgruppe,

eine 11H-Dibenzo[b,e]azepin-6-yl- oder 11-Oxo-11H-dibenzo[b,e]azepin-6-ylgruppe,

eine 11H-Benzo[e]pyrido[3,2-b]azepin-6-yl- oder eine 5H-1,9,10-Triaza-dibenzo[a,d]cyclohepten-11-ylgruppe,

eine 5H-Dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-yl- oder Dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-ylgruppe,

eine Dibenzo[b,f][1,4]thiazepin-11-yl-, 5-Oxo-dibenzo[b,f][1,4]thiazepin-11-yl- oder 5,5-Dioxo-dibenzo[b,f][1,4]thiazepin-11-ylgruppe,

eine 5H-Dibenzo[a,d]cyclohepten-10-yl- oder 5H-Dibenzo[b,f]azepin-10-ylgruppe,

eine Phenanthridin-6-yl-, Benzo[c][1,5]naphthyridin-6-yl-, Benzo[h][1,6]naphthyridin-5-yl-, Benzo[c][1,8]naphthyridin-6-yl-, Benzo[f][1,7]naphthyridin-5-yl- oder 1,5,9-Triaza-phenanthren-10-ylgruppe,

eine 1,2,3,4-Tetrahydro-phenanthridin-6-yl, 1,2,3,4,4a,10b-Hexahydro-phenanthridin-6-yl-, 2,3-Dihydro-1H-4-aza-cyclopenta[a]naphth-5-yl- oder 8,9,10,11-Tetrahydro-7H-6-aza-cyclohepta[a]naphth-5-ylgruppe,

eine 2,3-Dihydro-1H-4-oxa-10-aza-phenanthren-9-yl- oder 1-Oxo-2,3-dihydro-1H-4-oxa-10-aza-phenanthren-9-ylgruppe,

eine Phenanthren-9-yl-, Benzo[h]chinolin-6-yl-, Benzo[f]chinolin-6-yl- oder Benzo[f]chinoxalin-6-ylgruppe,

eine 5H-Benzo[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazepin-11-yl-, Thieno[3,2-b][1,4]benzoxazepin-9-yl-, 5H-Dibenzo[d,f][1,3]diazepin-6-yl- oder 5-Oxa-7-aza-dibenzo[a,c]cyclohepten-6-ylgruppe,

eine Naphtho[1,2-d]oxazol-2-yl-, Naphtho[2,1-d]oxazol-2-yl-, Naphtho[1,2-d]thiazol-2-yl-, Naphtho[2,1-d]thiazol-2-yl-, Naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl-, Naphtho[1,2-b]furan-2-yl- oder Naphtho[2,1-b]furan-2-ylgruppe,

oder eine Euro[3,2-c]isochinolin-5-yl-, Pyrazolo[1,5-c]chinazolin-5-yl- oder 1H-Perimidin-2-ylgruppe bedeutet,

wobei die Benzogruppen der vorstehend erwähnten Reste R_a durch die Gruppen R^{10} bis R^{13} substituiert sind und die Alkyleneinheiten der vorstehend erwähnten Reste R_a durch ein oder zwei Fluoratome oder ein oder zwei Methylgruppen substituiert sein können und die Iminogruppen der vorstehend erwähnten Reste R_a durch eine Methylgruppe substituiert sein können und

R^{10} ein Wasserstoffatom,

ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom,

eine Methyl- oder Ethylgruppe,

eine Hydroxy-, Methoxy- oder Ethoxygruppe oder

eine Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Difluormethoxy-, oder Trifluormethoxygruppe und

R^{11} , R^{12} und R^{13} , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine Methyl-, Trifluormethyl- oder Methoxygruppe bedeuten,

R^2 ein Wasserstoffatom oder

eine Methyl-, Cyanomethyl-, Trifluormethyl-, Ethyl-, 2-Cyano-ethyl-, Propyl-, Cyclopropyl- oder Isopropylgruppe,

Y ein Stickstoffatom oder eine Gruppe der Formel $C-R^5$,

wobei R^5 ein Wasserstoffatom oder eine Methyl-, Ethyl-, Propyl- oder Isopropylgruppe bedeutet,

R^3 eine 2-Buten-1-yl- oder 3-Methyl-2-buten-1-ylgruppe,

eine 1-Buten-1-ylgruppe,

eine 2-Butin-1-ylgruppe oder

eine 1-Cyclopenten-1-ylmethylgruppe

und

R^4 eine (3-Amino-piperidin-1-yl)gruppe bedeuten,

deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

Ganz besonders bevorzugt sind diejenigen Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen

R^1 eine 4-Oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-ylmethylgruppe,

eine Dibenzo[*b,f*][1,4]oxazepin-11-ylmethylgruppe,

eine Phenanthridin-6-ylmethylgruppe,

eine Phenanthren-9-ylmethylgruppe oder

eine Naphtho[1;2-*d*]oxazol-2-ylmethyl- oder Naphtho[2,1-*d*]oxazol-2-ylmethylgruppe;

R^2 ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,

Y ein Stickstoffatom,

R^3 eine 2-Butin-1-ylgruppe

und

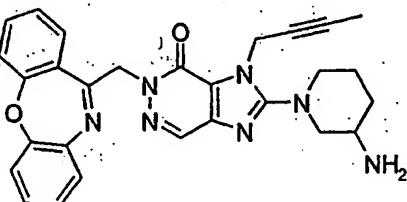
28

R^4 eine (3-Amino-piperidin-1-yl)gruppe bedeuten,

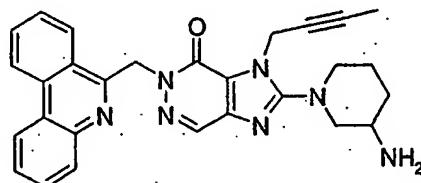
deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

Insbesondere sind folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I zu nennen:

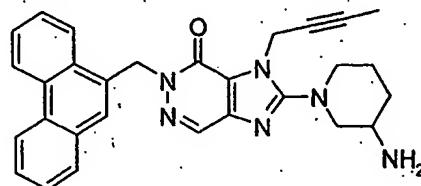
- (1) 2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



- (2) 2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(phenanthridin-6-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on.

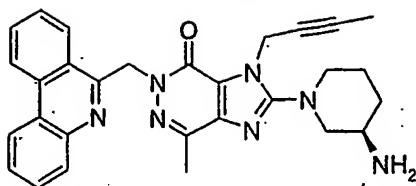


- (3) 2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(phenanthren-9-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

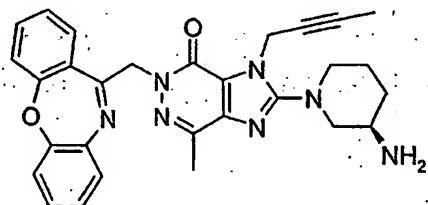


- (4) 2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(phenanthridin-6-yl)methyl]-7-methyl-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

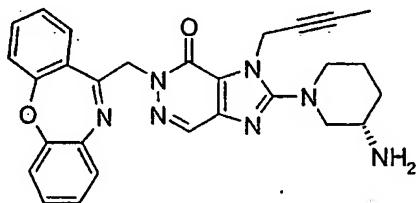
29



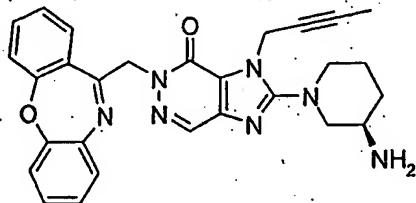
(5) 2-((*R*)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-buten-1-yl)-5-[(dibenzo[*b,f*][1,4]oxazepin-11-yl)methyl]-7-methyl-3,5-dihydro-imidazo[4,5-*d*]pyridazin-4-on



(6) 2-((*S*)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-buten-1-yl)-5-[(dibenzo[*b,f*][1,4]oxazepin-11-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-*d*]pyridazin-4-on

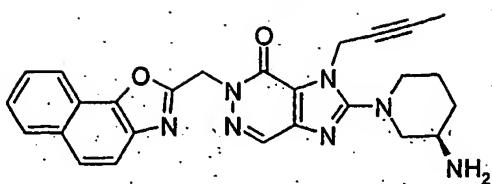


(7) 2-((*R*)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-buten-1-yl)-5-[(dibenzo[*b,f*][1,4]oxazepin-11-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-*d*]pyridazin-4-on

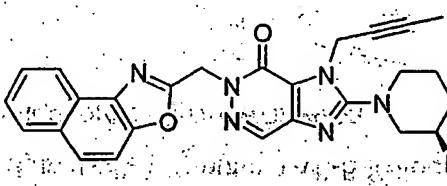


(8) 2-((*R*)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-buten-1-yl)-5-[(naphtho[2,1-*d*]oxazol-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-*d*]pyridazin-4-on

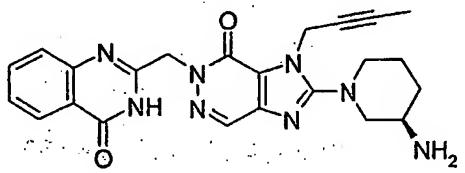
30



(9) 2-((*R*)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-buten-1-yl)-5-[(naphtho[1,2-d]oxazol-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



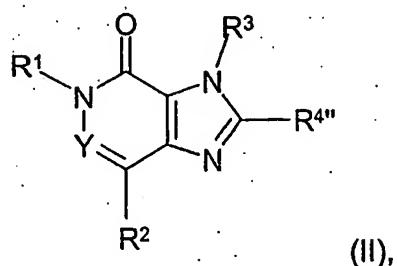
(10) 2-((*R*)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-buten-1-yl)-5-[(4-oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

Erfindungsgemäß erhält man die Verbindungen der allgemeinen Formel I nach an sich bekannten Verfahren, beispielsweise nach folgenden Verfahren:

a) Entschützung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der R¹, R², Y und R³ wie eingangs erwähnt definiert sind und R⁴ eine der eingangs für R⁴ erwähnten Gruppen bedeutet, die eine Imino-, Amino- oder Alkylaminogruppe enthalten, wobei die Imino-, Amino- bzw. Alkylaminogruppe durch eine Schutzgruppe substituiert ist.

Die Freisetzung einer Aminogruppe aus einer geschützten Vorstufe ist eine Standardreaktion in der synthetischen organischen Chemie. Als Schutzgruppen kommen eine Vielzahl von Gruppen in Frage. Eine Übersicht über die Chemie der Schutzgruppen findet sich in Theodora W. Greene und Peter G. M. Wuts, Protective Groups In Organic Synthesis, Second Edition, 1991, Verlag John Wiley and Sons sowie in Philip J. Kocienski, Protecting Groups, Georg Thieme Verlag, 1994.

Als Beispiele für Schutzgruppen seien genannt:

die tert.-Butyloxycarbonylgruppe, die sich durch Behandeln mit einer Säure wie beispielsweise Trifluoressigsäure oder Salzsäure oder durch Behandlung mit Bromtrimethylsilan oder Iodtrimethylsilan gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Essigester, Dioxan, Methanol, Isopropanol oder Diethylether bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C abspalten lässt,

die 2.2.2-Trichlorethoxycarbonylgruppe, die sich abspalten lässt durch Behandeln mit Metallen wie beispielsweise Zink oder Cadmium in einem Lösungsmittel wie Essigsäure oder einem Gemisch aus Tetrahydrofuran und einer schwachen wässrigen Säure bei Temperaturen zwischen 0°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels und

die Carbobenzoyloxycarbonylgruppe, die sich beispielsweise abspalten lässt durch Hydrogenolyse in Gegenwart eines Edelmetallkatalysators wie beispielsweise Palladium-Kohle und einem Lösungsmittel wie beispielsweise Alkohole, Essigester, Dioxan, Tetrahydrofuran oder Gemische dieser Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen 0°C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels, durch Behandeln mit Bortribromid in Methylenchlorid bei Temperaturen zwischen –20°C und Raumtemperatur oder durch Behandeln mit Aluminiumchlorid/Anisol bei Temperaturen zwischen 0°C und Raumtemperatur.

Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, wie bereits eingangs erwähnt wurde, in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden. So können beispielsweise cis-/trans-Gemische in ihre cis- und trans-Isomeren, und Verbindungen mit mindestens einem Stereozentrum in ihre Enantiomeren aufgetrennt werden.

So lassen sich beispielsweise die erhaltenen cis-/trans-Gemische durch Chromatographie in ihre cis- und trans-Isomeren, die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens zwei asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen; die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren aufgetrennt werden können.

Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z.B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierten Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen diastereomeren Salzgemisches oder Derivates, z.B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinsäure oder Dibenzoylweinsäure, Di-O-p-toluoyl-weinsäure, Äpfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise (+)-oder (-)-Menthoxycarbonyl in Betracht.

Des Weiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträg-

lichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine Carboxygruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Arginin, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formel II sind entweder literaturbekannt oder man erhält diese nach an sich literaturbekannten Verfahren (siehe Beispiele I bis XVI).

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine Hemmwirkung auf das Enzym DPP-IV.

Die biologischen Eigenschaften der neuen Verbindungen wurden wie folgt geprüft:

Die Fähigkeit der Substanzen und ihrer entsprechenden Salze, die DPP-IV Aktivität zu hemmen, kann in einem Versuchsaufbau gezeigt werden, in dem ein Extrakt der humänen Koloncarcinomzelllinie Caco-2 als DPP-IV Quelle benutzt wird. Die Differenzierung der Zellen, um die DPP-IV Expression zu induzieren, wurde nach der Beschreibung von Reiher et al. in einem Artikel mit dem Titel "Increased expression of intestinal cell line Caco-2", erschienen in Proc. Natl. Acad. Sci. Vol. 90, Seiten 5757-5761 (1993), durchgeführt. Der Zellextrakt wurde von in einem Puffer (10mM Tris HCl, 0.15 M NaCl, 0.04 t.i.u. Aprotinin, 0.5% Nonidet-P40, pH 8.0) solubilisierten Zellen durch Zentrifugation bei 35,000 g für 30 Minuten bei 4°C (zur Entfernung von Zelltrümmern) gewonnen.

Der DPP-IV Assay wurde wie folgt durchgeführt:

50 µl Substratlösung (AFC; AFC ist Amido-4-trifluormethylcoumarin), Endkonzentration 100 µM, wurden in schwarze Mikrotiterplatten vorgelegt. 20 µl Assay Puffer (Endkonzentrationen 50 mM Tris-HCl pH 7.8, 50 mM NaCl, 1 % DMSO) wurde zupipettiert. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 30 µl solubilisiertem Caco-2 Protein (Endkonzentration 0.14 µg Protein pro Well) gestartet. Die zu überprüfenden Testsubstanzen wurden typischerweise in 20 µl vorverdünnt zugefügt, wobei das Assaypuffervolumen dann entsprechend reduziert wurde. Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur durchgeführt, die Inkubationsdauer betrug 60 Minuten. Danach wurde die Fluoreszenz in einem Victor 1420 Multilabel Counter gemessen, wobei die Anregungswellenlänge bei 405 nm und die Emissionswellenlänge bei 535 nm lag. Leerwerte (entsprechend 0 % Aktivität) wurden in Ansätzen ohne Caco-2 Protein (Volumen ersetzt durch Assay Puffer), Kontrollwerte (entsprechend 100 % Aktivität) wurden in Ansätzen ohne Substanzzusatz erhalten. Die Wirkstärke der jeweiligen Testsubstanzen, ausgedrückt als IC₅₀ Werte, wurden aus Dosis-Wirkungs Kurven berechnet, die aus jeweils 11 Meßpunkten bestanden. Hierbei wurden folgende Ergebnisse erhalten:

Verbindung (Beispiel Nr.)	DPP IV-Hemmung IC ₅₀ [nM]
1	14
1(1)	17
1(2)	58
1(3)	8
1(4)	9
1(7)	3
1(8)	7
1(9)	3

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen sind gut verträglich, da beispielsweise nach oraler Gabe von 10 mg/kg der Verbindung des Beispiels 1 an Ratten keine Änderungen im Verhalten der Tiere beobachtet werden konnten.

Im Hinblick auf die Fähigkeit, die DPP-IV Aktivität zu hemmen, sind die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre entsprechenden pharmazeutisch akzeptablen Salze geeignet, alle diejenigen Zustände oder Krankheiten zu beeinflussen, die durch eine Hemmung der DPP-IV Aktivität beeinflusst werden können. Es ist daher zu erwarten, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Prävention oder Behandlung von Krankheiten oder Zuständen wie Diabetes mellitus Typ I und Typ II, diabetische Komplikationen, metabolische Azidose oder Ketose, Insulinresistenz, Dyslipidämien unterschiedlichster Genese, Arthritis, Atherosklerose und verwandte Erkrankungen, Adipositas, Allograft Transplantation und durch Calcitonin verursachte Osteoporose geeignet sind. Darüberhinaus sind diese Substanzen geeignet, die B-Zelldegeneration wie z.B. Apoptose oder Nekrose von pankreatischen B-Zellen zu verhindern. Die Substanzen sind weiter geeignet, die Funktionalität von pankreatischen Zellen zu verbessern oder wiederherzustellen, daneben die Anzahl und Größe von pankreatischen B-Zellen zu erhöhen. Zusätzlich und begründet durch die Rolle der Glucagon-Like Peptide, wie z.B. GLP-1 und GLP-2 und deren Verknüpfung mit DPP-IV Inhibition, wird erwartet, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen geeignet sind, um unter anderem einen sedierenden oder angstlösenden Effekt zu erzielen, darüberhinaus katabole Zustände nach Operationen oder hormonelle Stressantworten günstig zu beeinflussen oder die Mortalität und Morbidität nach Myokardinfarkt reduzieren zu können. Darüberhinaus sind sie geeignet zur Behandlung von allen Zuständen, die im Zusammenhang mit oben genannten Effekten stehen und durch GLP-1 oder GLP-2 vermittelt sind. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind ebenfalls als Diuretika oder Antihypertensiva einsetzbar und zur Prävention und Behandlung des akuten Nierenversagens geeignet. Ebenso sind sie zur Prävention und Therapie von chronischen entzündlichen Darmerkrankungen geeignet. Darüberhinaus wird erwartet, daß DPP-IV Inhibitoren und somit auch die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung der Unfruchtbarkeit oder zur Verbesserung der Fruchtbarkeit beim Menschen oder im Säugetierorganismus verwendet werden können, insbesondere dann, wenn die Unfruchtbarkeit im Zusammenhang mit einer Insulinresistenz oder mit dem polyzystischen Ovarialsyndrom steht. Des weiteren sind die Substanzen geeignet, Mangelzustände von Wachstums-hormon, die mit Minderwuchs einhergehen, zu beeinflussen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Kombination mit anderen Wirkstoffen verwendet werden. Zu den zu einer solchen Kombination geeigneten Therapeutika gehören z.B. Antidiabetika, wie etwa Metformin, Sulfonylharnstoffe (z.B. Glibenclamid, Tolbutamid, Glimepiride), Nateglinide, Repaglinide, Thiazolidindione (z.B. Rosiglitazone; Pioglitazone), PPAR-gamma-Agonisten (z.B. GI 262570), alpha-Glucosidasehemmer (z.B. Acarbose, Voglibose), alpha2-Antagonisten, Insulin und Insulinanaloge, GLP-1 und GLP-1 Analoga (z.B. Exendin-4) oder Amylin. Daneben Inhibitoren der Proteintyrosinphosphatase 1, Substanzen, die eine deregulierte Glucoseproduktion in der Leber beeinflussen, wie z.B. Inhibitoren der Glucose-6-phosphatase, oder der Fructose-1,6-bisphosphatase, der Glycogenphosphorylase, Glucagonrezeptor Antagonisten und Inhibitoren der Phosphoenolpyruvatcarboxykinase, der Glykogensynthasekinase oder der Pyruvatdehydrokinase, Lipidsenker, wie etwa HMG-CoA-Reduktasehemmer (z.B. Simvastatin, Atorvastatin), Fibrate (z.B. Bezafibrat, Fenofibrat), Nikotinsäure und deren Derivate, Cholesterolresorptionsinhibitoren wie zum Beispiel Ezetimibe, gallensäurebindende Substanzen wie zum Beispiel Colestyramin, HDL-erhöhende Verbindungen wie zum Beispiel Inhibitoren von CETP oder Regulatoren von ABC1 oder Wirkstoffe zur Behandlung von Obesitas, wie etwa Sibutramin oder Tetrahydrolipstatin oder β 3-Agonisten wie SB-418790 oder AD-9677.

Daneben ist eine Kombination mit Medikamenten zur Beeinflussung des Bluthochdrucks wie z.B. AT1 Antagonisten oder ACE Inhibitoren, Diuretika, β -Blocker und andere oder Kombinationen daraus geeignet.

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt zweckmäßigerweise bei intravenöser Gabe 1 bis 100 mg, vorzugsweise 1 bis 30 mg, und bei oraler Gabe 1 bis 1000 mg, vorzugsweise 1 bis 100 mg, jeweils 1 bis 4 x täglich. Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische

37

Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen oder Zäpfchen einarbeiten.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Herstellung der Ausgangsverbindungen:

Beispiel I

2-[3-(tert.-Butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-3-(2-buten-1-yl)-5-[(dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

Zu 400 mg 2-[3-(tert.-Butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-3-(2-buten-1-yl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on und 276 mg Kaliumcarbonat in 4 ml N,N-Dimethylformamid werden 317 mg 11-Chlormethyl-dibenzo[b,f][1,4]oxazepin gegeben. Das Reaktionsgemisch wird zwei Stunden bei 80°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird es mit Wasser versetzt und der entstandene Niederschlag wird abgesaugt. Das Rohprodukt wird chromatographisch über eine Kieselgelsäule mit Methylenechlorid/Methanol (100:0 auf 70:30) als Laufmittel gereinigt.

Ausbeute: 120 mg (20 % der Theorie)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 594 [M+H]⁺

Analog Beispiel I werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 2-[3-(tert.-Butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-3-(2-buten-1-yl)-5-[(phenanthridin-6-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

(2) 2-[3-(tert.-Butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-3-(2-buten-1-yl)-5-[(phenanthren-9-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

(3) 2-[(R)-3-(tert.-Butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-3-(2-buten-1-yl)-5-[(phenanthridin-6-yl)methyl]-7-methyl-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

R_f-Wert: 0.41 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 3:7)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 592 [M+H]⁺

(4) 2-[(R)-3-(tert.-Butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-3-(2-buten-1-yl)-5-[(dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-yl)methyl]-7-methyl-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 2:8)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 608 [M+H]⁺

39

(5) 2-Brom-3-(2-buten-1-yl)-5-[(dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 474, 476 [M+H]⁺

(6) 2-Brom-3-(2-buten-1-yl)-5-[(naphtho[2,1-d]oxazol-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

R_f-Wert: 0.80 (Kieselgel, Methylenechlorid/Ethanol = 9:1)

(7) 2-Brom-3-(2-buten-1-yl)-5-[(naphtho[1,2-d]oxazol-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel, Methylenechlorid/Methanol = 19:1)

(8) 2-[(R)-3-(tert.-Butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-3-(2-buten-1-yl)-5-cyano-methyl-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, Petrolether/Essigester = 1:4)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 426 [M+H]⁺

Beispiel II

2-[3-(tert.-Butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-3-(2-buten-1-yl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

Zu 2.65 g 2-Brom-3-(2-buten-1-yl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on und 2.12 g Natriumcarbonat in 5 ml Dimethylsulfoxid werden 2.50 g 3-(tert.-Butyloxycarbonylamino)-piperidin gegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei 85°C gerührt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird es mit Wasser versetzt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumcarbonat getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 387 [M+H]⁺

Analog Beispiel II werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 2-[(R)-3-(tert.-Butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-3-(2-buten-1-yl)-7-methyl-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

R_f-Wert: 0.15 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 3:7)

(1) 2-Brom-3-(3-methyl-2-buten-1-yl)-1*H*-imidazol-4,5-dicarbonsäure-dimethylester
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 331, 333 [M+H]⁺

Beispiel VI

2-Brom-1*H*-imidazol-4,5-dicarbonsäure-dimethylester

Zu 19.80 g 1*H*-Imidazol-4,5-dicarbonsäure-dimethylester und 14.92 g Kaliumcarbonat in 600 ml Methylenechlorid werden mit 6.11 ml Brom versetzt. Das Reaktionsgemisch wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, dann wird eine Gemisch aus gesättigter Natriumsulfatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung (1:1) zugegeben. Die organische Phase wird weitgehend abgetrennt und die wässrige Phase mehrmals mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt, wobei etwa 7.40 g Rohprodukt zurückbleiben. Die wässrige Phase wird mit Essigester versetzt und über Nacht in einer Extraktionsapparatur extrahiert. Der Essigesterextrakt wird eingeengt und der Kolbenrückstand mit dem bereits gewonnenen Rohprodukt vereinigt.

Ausbeute: 13.10 g (46 % der Theorie)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 263, 265 [M+H]⁺

Beispiel VII

2-Brom-3-(2-buten-1-yl)-7-methyl-3,5-dihydro-imidazo[4,5-*d*]pyridazin-4-on

Zu 1.30 g 2-Brom-7-methyl-3,5-dihydro-imidazo[4,5-*d*]pyridazin-4-on und 0.99 ml Hünigbase in 30 ml N,N-Dimethylformamid werden 0.50 ml 1-Brom-2-buten gegeben. Das Reaktionsgemisch wird drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer im Vakkum abdestilliert. Der Kolbenrückstand wird mit 40 ml Wasser und 0.5 ml konzentrierter wäßriger Ammoniaklösung verrührt, abgesaugt und mit Ethanol sowie Diethylether nachgewaschen.

Ausbeute: 1.30 g (82 % der Theorie)

R_f-Wert: 0.60 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 3:7)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 281, 283 [M+H]⁺

Beispiel VIII2-Brom-7-methyl-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

Zu 1.40 g 7-Methyl-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on und 1.30 g Kaliumcarbonat in 40 ml Acetonitril werden langsam 5.20 ml einer 1.8 M Lösung von Brom in Acetonitril getropft. Anschließend wird das Reaktionsgemisch auf 70°C erwärmt, wobei eine rasche Entfärbung eintritt. Es wird nochmals portionsweise Bromlösung und Kaliumcarbonat zugegeben, bis die Umsetzung laut HPLC-MS vollständig ist. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch eingeengt, mit 100 ml Wasser verrührt und abgesaugt. Das Filtrat wird mit 1 M Salzsäure angesäuert und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt.

Ausbeute: 1.30 g (61 % der Theorie)

R_f-Wert: 0.37 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 229, 231 [M+H]⁺

Beispiel IX7-Methyl-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

Zu 2.20 g 4-Amino-7-methyl-3H-imidazo[4,5-d]pyridazin in einem Gemisch aus 30 ml Essigsäure, 5 ml Wasser und 0.5 ml konzentrierter Schwefelsäure wird bei 50°C eine Lösung aus 4.00 g Natriumnitrit in 15 ml Wasser getropft. Das Reaktionsgemisch wird noch zwei Stunden bei 50°C gerührt und anschließend eine Stunde auf 90 °C erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit 30 ml Wasser verdünnt. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser, Ethanol und Diethylether nachgewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 1.00 g (45 % der Theorie)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 151 [M+H]⁺

Beispiel X4-Amino-7-methyl-3H-imidazo[4,5-d]pyridazin

Ein Gemisch aus 2.00 g 5-Acetyl-3H-imidazol-4-carbonitril und 4.00 ml Hydrazinhydrat in 50 ml Ethanol wird auf 100 °C erhitzt, bis die Umsetzung laut HPLC-MS komplett ist. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch eingeengt, mit 20 ml kaltem Etanol verrührt und abgesaugt. Der Filterkuchen wird mit Diethylether nachgewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 2.10 g (95 % der Theorie)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 150 [M+H]⁺

Beispiel XI

5-Acetyl-3H-imidazol-4-carbonitril

Zu 7.00 g 4,5-Dicyano-imidazol in 80 ml Tetrahydrofuran werden unter Argonatmosphäre 57 ml einer 3 M Lösung von Methylmagnesiumbromid in Diethylether gegeben, wobei die Temperatur zwischen 5°C und 15°C gehalten wird.

Nach zwei Stunden ist die Umsetzung laut Dünnschichtchromatogramm vollständig und das Reaktionsgemisch wird mit 400 ml Essigester verdünnt. Anschließend wird es langsam mit 400 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung versetzt. Nach zehn Minuten wird das Gemisch mit halbkonzentrierter Schwefelsäure angesäuert und noch weitere zwanzig Minuten gerührt, bevor die organische Phase abgetrennt wird.

Die wässrige Phase wird mit Essigester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Kolbenrückstand wird mit Essigester verrührt, abgesaugt und mit Essigester und Diethylether nachgewaschen.

Ausbeute: 3.30 g (43 % der Theorie)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 136 [M+H]⁺

Beispiel XII

2-Chlormethyl-naphtho[2,1-d]oxazol

Hergestellt durch Umsetzung von 2.93 g 2-Amino-1-naphthol mit 3.54 g 2-Chlor-1,1,1-triethoxy-ethan in 25 ml Ethanol bei 60°C.

Ausbeute: 1.90 g (58 % der Theorie)

R_f-Wert: 0.55 (Kieselgel, Petrolether/Essigester = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 218, 220 [M+H]⁺

Analog Beispiel XII werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 2-Chlormethyl-naphtho[1,2-d]oxazol

R_f-Wert: 0.90 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 19:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 218, 220 [M+H]⁺

Beispiel XIII2-Brom-3-(3-methyl-2-buten-1-yl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-on

Zu 1.60 g 2-Brom-7-hydroxy-3-(3-methyl-2-buten-1-yl)-3,5,6,7-tetrahydro-imidazo-[4,5-c]pyridin-4-on in 20 ml Methylenchlorid und 4 ml Tetrahydrofuran werden 1.55 g Burgess-Reagenz (Methoxycarbonylsulfamoyl-triethylammonium-N-betain) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird acht Stunden bei 60°C gerührt, dann werden noch einmal 0.3 Äquivalente Burgess-Reagenz zugegeben. Nach weiteren zwei Stunden wird das abgekühlte Reaktionsgemisch mit wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Kolbenrückstand wird über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol (1:0 auf 10:1) als Laufmittel chromatographiert.

Ausbeute: 1.06 g (60 % der Theorie)

Massenspektrum (ESI^+): $m/z = 282, 284 [\text{M}+\text{H}]^+$

Beispiel XIV2-Brom-7-hydroxy-3-(3-methyl-2-buten-1-yl)-3,5,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-on

Zu 4.15 g 2-Brom-5-(1-hydroxy-2-nitro-ethyl)-3-(3-methyl-2-buten-1-yl)-3*H*-imidazol-4-carbonsäure-methylester in 270 ml Ethanol werden 90 ml Wasser und 5.40 g Eisenpulver gegeben. Das Gemisch wird zum Rückfluß erhitzt, mit 36 ml Eisessig versetzt und anderthalb Stunden unter Rückfluß gerührt. Die abgekühlte Reaktionslösung wird über Celite filtriert. Das Filtrat wird eingeengt, mit Ethanol versetzt und mit festem Kaliumcarbonat basisch gestellt. Das Gemisch wird drei Stunden bei 60°C gerührt. Anschließend wird das Ethanol abdestilliert, der Kolbenrückstand mit Wasser versetzt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wird chromatographisch über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol (1:1 auf 7:1) als Laufmittel gereinigt.

Ausbeute: 1.62 g (47 % der Theorie)

Massenspektrum (ESI^+): $m/z = 300, 302 [\text{M}+\text{H}]^+$

Beispiel XV

2-Brom-5-(1-hydroxy-2-nitro-ethyl)-3-(3-methyl-2-buten-1-yl)-3H-imidazol-4-carbonsäure-methylester

Zu 1.14 g Cäsiumcarbonat in 15 ml Methanol werden bei Raumtemperatur 35 ml Nitromethan gegeben. Anschließend wird das Gemisch mit einer Lösung aus 3.50 g 2-Brom-3-(3-methyl-2-buten-1-yl)-5-formyl-3H-imidazol-4-carbonsäure-methylester in 20 ml Methanol und 5 ml Methylenechlorid versetzt und 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden 0.5 ml Essigsäure zugegeben und die Lösung wird im Vakuum eingeengt. Der Kolbenrückstand wird mit wässriger Natriumhydrogen-carbonatlösung versetzt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt.

Ausbeute: 4.15 g (99 % der Theorie)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 362, 364 [M+H]⁺

Beispiel XVI

2-[(R)-3-(tert.-Butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-3-(2-buten-1-yl)-5-[(4-oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

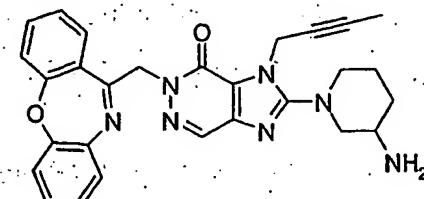
Zu einer Lösung aus 605 mg 2-[(R)-3-(tert.-Butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-3-(2-buten-1-yl)-5-cyanomethyl-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on in 9 ml Methanol werden 40 mg Natriummethylat (95 %) gegeben. Das Gemisch wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit 41 µL Eisessig neutralisiert. Dann wird eine Lösung aus 195 mg Anthranilsäure in 2 ml Methanol zugegeben und das Reaktionsgemisch wird auf 70°C erwärmt. Nach etwa zwei Stunden fällt ein weißer, voluminöser Niederschlag aus und das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur abgekühlt. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt, mit kaltem Methanol gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 234 mg (30 % der Theorie)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 545 [M+H]⁺

Herstellung der Endverbindungen:

Beispiel 1



2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

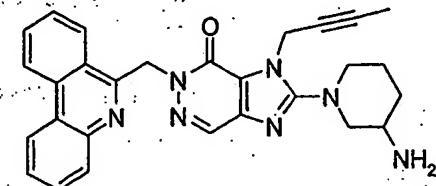
Zu 120 mg 2-[3-(tert-Butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-3-(2-butin-1-yl)-5-[(dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on in 3 ml Methylenechlorid werden unter Eisbad-Kühlung 0.33 ml Trifluoressigsäure gegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird es auf gekühlte gesättigte Kaliumcarbonatlösung gegossen und mit Methylenechlorid extrahiert. Die organische Phase wird abgetrennt und eingeengt. Das Rohprodukt wird chromatographisch über eine Kieselgelsäule mit Methylenechlorid/Methanol (100:0 auf 70:30) als Laufmittel gereinigt.

Ausbeute: 63 mg (63 % der Theorie)

Massenspektrum (ESI^+): $m/z = 494 [\text{M}+\text{H}]^+$

Analog Beispiel 1 werden folgende Verbindungen erhalten:

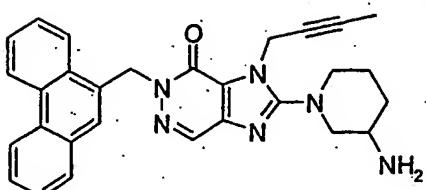
(1) 2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(phenanthridin-6-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



Massenspektrum (ESI^+): $m/z = 478 [\text{M}+\text{H}]^+$

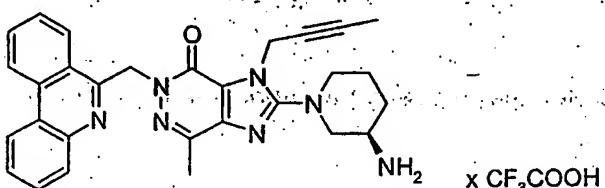
(2) 2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(phenanthren-9-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on

48



Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 477 [M+H]⁺

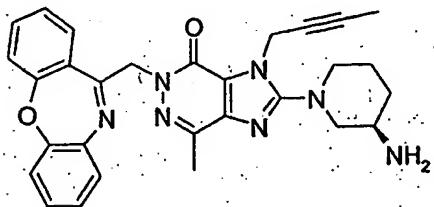
(3) 2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-butyin-1-yl)-5-[(phenanthridin-6-yl)methyl]-7-methyl-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on x Trifluoressigsäure



R_f-Wert: 0.45 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:0.1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 492 [M+H]⁺

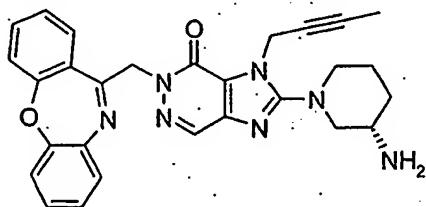
(4) 2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-butyin-1-yl)-5-[(dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-yl)methyl]-7-methyl-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure (5-6 M) in Methylenchlorid.

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 508 [M+H]⁺

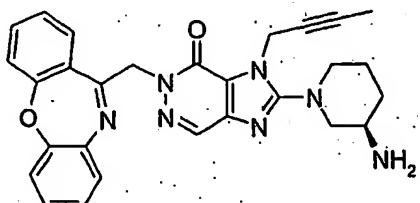
(5) 2-((S)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-butyin-1-yl)-5-[(dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



49

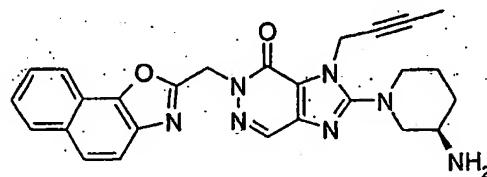
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 494 [M+H]⁺

(6) 2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-buten-1-yl)-5-[(dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 494 [M+H]⁺

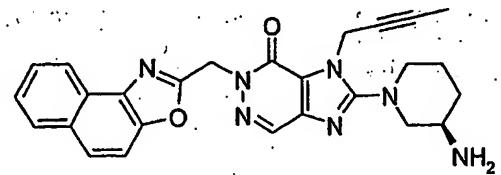
(7) 2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-buten-1-yl)-5-[(naphtho[2,1-d]oxazol-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:2)

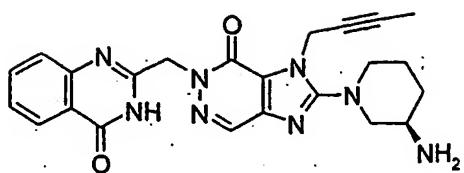
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 468 [M+H]⁺

(8) 2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-buten-1-yl)-5-[(naphtho[1,2-d]oxazol-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 468 [M+H]⁺

(9) 2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-buten-1-yl)-5-[(4-oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



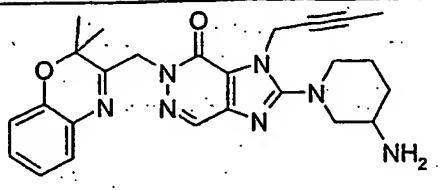
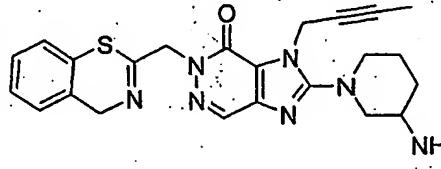
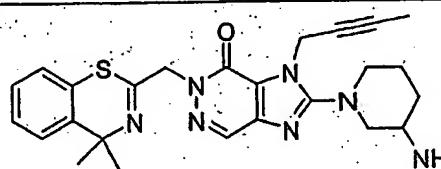
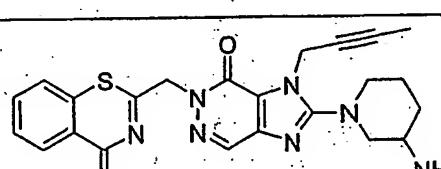
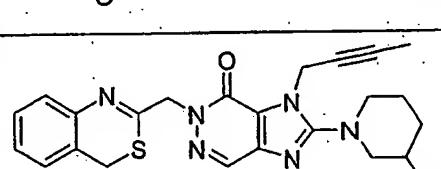
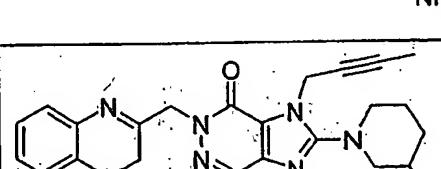
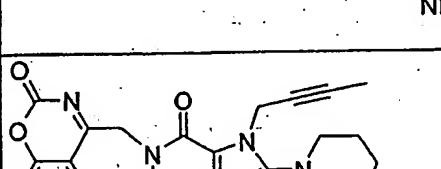
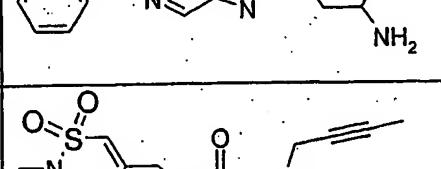
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 445 [M+H]⁺

Analog den vorstehenden Beispielen und anderen literaturbekannten Verfahren können auch die folgenden Verbindungen erhalten werden:

Nr.	Name	Strukturformel
(1)	2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-buten-1-yl)-5-[(3,4-dihydro-chinolin-2-yl)methyl]-6,7-dimethyl-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-on	
(2)	2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(3,4-dihydro-isochinolin-1-yl)methyl]-7-cyclopropyl-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on	
(3)	2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(3,3-dimethyl-3,4-dihydro-isochinolin-1-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on	
(4)	2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(4,4-dimethyl-3,4-dihydro-isochinolin-1-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on	
(5)	2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(1-methyl-1,4-dihydro-chinazolin-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on	

(6)	2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(1-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-chinazolin-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on	
(7)	2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-buten-1-yl)-5-[(5,6,7,8-tetrafluoro-1-methyl-1,4-dihydro-chinazolin-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-on	
(8)	2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-buten-1-yl)-5-[(3,4-dihydro-chinazolin-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on	
(9)	2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(3-methyl-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on	
(10)	2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(3-methyl-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-on	
(11)	2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(1-buten-1-yl)-5-[(1H-benzo[d][1,2]oxazin-4-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on	
(12)	2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(1-oxo-1H-benzo[d][1,2]oxazin-4-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on	
(13)	2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(4H-benzo[e][1,3]oxazin-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on	

(14)	2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-buten-1-yl)-5-[(4,4-dimethyl-4H-benzo[e][1,3]oxazin-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on	
(15)	2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(4-oxo-4H-benzo[e][1,3]oxazin-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on	
(16)	2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(4H-benzo[d][1,3]oxazin-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on	
(17)	2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(4H-benzo[d][1,3]oxazin-2-yl)methyl]-7-methyl-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-on	
(19)	2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(4,4-dimethyl-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on	
(20)	2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(4-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on	
(21)	2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(2H-benzo[1,4]oxazin-3-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on	
(22)	2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(2-oxo-2H-benzo[1,4]oxazin-3-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on	

(23)	2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(2,2-dimethyl-2H-benzo[1,4]oxazin-3-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on	
(24)	2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[4H-benzo[e][1,3]thiazin-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on	
(25)	2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[4,4-dimethyl-4H-benzo[e][1,3]thiazin-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on	
(26)	2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[4-oxo-4H-benzo[e][1,3]thiazin-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on	
(27)	2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(4H-benzo[d][1,3]thiazin-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on	
(28)	2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(2H-benzo[1,4]thiazin-3-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on	
(29)	2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(2-oxo-2H-benzo[e][1,3]oxazin-4-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on	
(30)	2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(1-methyl-2,2-dioxo-1H-benzo[c][1,2]thiazin-4-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on	

(31)	2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(2,3-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-5-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on	
(32)	2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-5-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on	
(33)	2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(1-methyl-2,3-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-5-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on	
(34)	2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-5-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on	
(35)	2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(4-oxo-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on	
(36)	2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(5-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on	
(37)	2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[5-oxo-4,5-dihydro-3H-benzo[e][1,4]diazepin-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on	
(38)	2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[4-methyl-5-oxo-4,5-dihydro-3H-benzo[e][1,4]diazepin-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on	

(39)	2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(2,3-dihydro-benzo[f][1,4]oxazepin-5-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on	
(40)	2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(3,3-dimethyl-2,3-dihydro-benzo[f][1,4]oxazepin-5-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on	
(41)	2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(2,2-dimethyl-2,3-dihydro-benzo[f][1,4]oxazepin-5-yl)methyl]-7-methyl-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on	
(42)	2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(2,3-dihydro-benzo[b][1,4]oxazepin-4-yl)methyl]-7-methyl-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on	
(43)	2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(6,6-dimethyl-2,3-dihydro-benzo[b][1,4]oxazepin-4-yl)methyl]-7-methyl-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on	
(44)	2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(2,3-dihydro-benzo[b][1,4]thiazepin-4-yl)methyl]-7-methyl-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on	
(45)	2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(2,2-dimethyl-2,3-dihydro-benzo[b][1,4]thiazepin-4-yl)methyl]-7-methyl-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on	

56

(46)	2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(2,3-dihydro-benzo[<i>f</i>][1,4]thiazepin-5-yl)methyl]-7-methyl-3,5-dihydro-imidazo[4,5- <i>d</i>]pyridazin-4-on	
(47)	2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(5-oxo-4,5-dihydro-benzo[<i>f</i>][1,3,4]oxadiazepin-2-yl)methyl]-7-methyl-3,5-dihydro-imidazo[4,5- <i>d</i>]pyridazin-4-on	
(48)	2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(11H-dibenzo[b,e]azepin-6-yl)methyl]-7-cyanmethyl-3,5-dihydro-imidazo[4,5- <i>d</i>]pyridazin-4-on	
(49)	2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(11H-dibenzo[b,e]azepin-6-yl)methyl]-7-cyanmethyl-3,5-dihydro-imidazo[4,5- <i>d</i>]pyridazin-4-on	
(50)	2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(11-oxo-11H-dibenzo[b,e]azepin-6-yl)methyl]-7-(2-cyanethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5- <i>d</i>]pyridazin-4-on	
(51)	2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(11-oxo-11H-dibenzo[b,e]azepin-6-yl)methyl]-7-(2-cyanethyl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5- <i>d</i>]pyridazin-4-on	

(52)	2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(1-buten-1-yl)-5-[(11 <i>H</i> -benzo[e]pyrido[3,2-b]azepin-6-yl)methyl]-7-methyl-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on	
(53)	2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-(2-buten-1-yl)-5-[(5 <i>H</i> -1,9,10-traza-dibenzo[a,d]cyclohepten-11-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-on	
(54)	2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-buten-1-yl)-5-[(5-methyl-5 <i>H</i> -dibenzo[b,e][1,4]-diazepin-11-yl)methyl]-7-methyl-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on	
(55)	2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(1-buten-1-yl)-5-[(dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-on	
(56)	2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-buten-1-yl)-5-[(dibenzo[b,f][1,4]thiazepin-11-yl)methyl]-7-methyl-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on	
(57)	2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(1-buten-1-yl)-5-[(dibenzo[b,f][1,4]thiazepin-11-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-on	

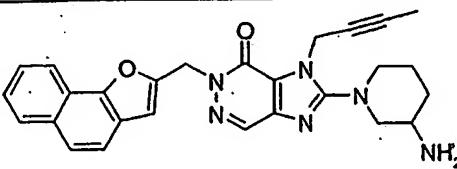
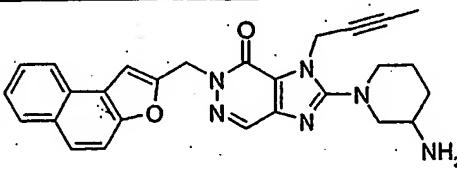
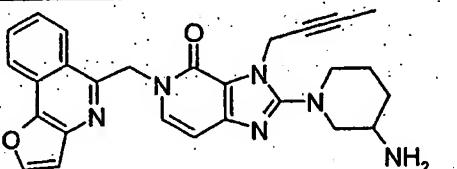
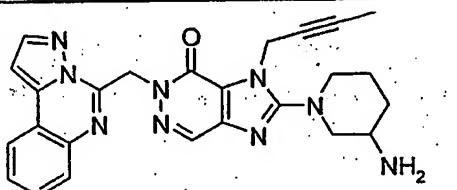
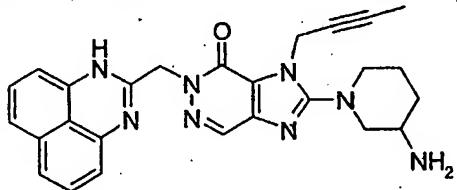
(58)	2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-buten-1-yl)-5-[(5-oxo-dibenzo[<i>b,f</i>][1,4]thiazepin-11-yl)methyl]-7-methyl-3,5-dihydro-imidazo[4,5- <i>d</i>]pyridazin-4-on	
(59)	2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-buten-1-yl)-5-[(5,5-dioxo-dibenzo[<i>b,f</i>][1,4]thiazepin-11-yl)methyl]-7-methyl-3,5-dihydro-imidazo[4,5- <i>d</i>]pyridazin-4-on	
(60)	2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-buten-1-yl)-5-[(5 <i>H</i> -dibenzo[<i>a,d</i>]cyclohepten-10-yl)methyl]-7-methyl-3,5-dihydro-imidazo[4,5- <i>d</i>]pyridazin-4-on	
(61)	2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-buten-1-yl)-5-[(5-methyl-5 <i>H</i> -dibenzo[<i>b,f</i>]azepin-10-yl)methyl]-7-trifluormethyl-3,5-dihydro-imidazo[4,5- <i>d</i>]pyridazin-4-on	
(62)	2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(3-methyl-2-buten-1-yl)-5-[(phenanthridin-6-yl)methyl]-7-methyl-3,5-dihydro-imidazo[4,5- <i>d</i>]pyridazin-4-on	
(63)	2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-buten-1-yl)-5-[(phenanthridin-6-yl)methyl]-7-methyl-3,5-dihydro-imidazo[4,5- <i>d</i>]pyridazin-4-on	

(64)	2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(1-buten-1-yl)-5-[(phenanthridin-6-yl)methyl]-7-methyl-3,5-dihydro-imidazo[4,5- <i>d</i>]pyridazin-4-on	
(65)	2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-[(1-cyclopenten-1-yl)methyl]-5-[(phenanthridin-6-yl)methyl]-7-methyl-3,5-dihydro-imidazo[4,5- <i>d</i>]pyridazin-4-on	
(66)	2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(1-buten-1-yl)-5-[(phenanthridin-6-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5- <i>c</i>]pyridin-4-on	
(67)	2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(benzo[c][1,5]naphthyridin-6-yl)methyl]-7-cyclopropyl-3,5-dihydro-imidazo[4,5- <i>d</i>]pyridazin-4-on	
(68)	2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(benzo[h][1,6]naphthyridin-5-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5- <i>d</i>]pyridazin-4-on	
(69)	2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(benzo[c][1,8]naphthyridin-6-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5- <i>d</i>]pyridazin-4-on	

(70)	2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(5-benzo[f][1,7]naphthyridin-5-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-on	
(71)	2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(1,5,9-triaza-phenanthren-10-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-on	
(72)	2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(1,2,3,4-tetrahydrophenanthridin-6-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-on	
(73)	2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(1,2,3,4,4a,10b-hexahydro-phenanthridin-6-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-on	
(74)	2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(2,3-dihydro-1H-4-aza-cyclopenta[a]naphth-5-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-on	
(75)	2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(8,9,10,11-tetrahydro-7H-6-aza-cyclohepta[a]naphth-5-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-on	
(76)	2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(2,3-dihydro-1H-4-oxa-10-aza-phenanthren-9-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-on	

(77)	2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(1-oxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -4-oxa-10-aza-phenanthren-9-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5- <i>c</i>]pyridin-4-on	
(78)	2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(10-cyanophenanthren-9-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5- <i>c</i>]pyridin-4-on	
(79)	2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(benzo[<i>h</i>]chinolin-6-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5- <i>c</i>]pyridin-4-on	
(80)	2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(benzo[<i>f</i>]chinolin-6-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5- <i>d</i>]pyridazin-4-on	
(81)	2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(benzo[<i>f</i>]chinoxalin-6-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5- <i>d</i>]pyridazin-4-on	
(82)	2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(5 <i>H</i> -benzo[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazepin-11-yl)methyl]-7-methyl-3,5-dihydro-imidazo[4,5- <i>d</i>]pyridazin-4-on	
(83)	2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(thieno[3,2-b][1,4]benzoxazepin-9-yl)methyl]-7-trifluormethyl-3,5-dihydro-imidazo[4,5- <i>d</i>]pyridazin-4-on	

(84)	2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(thieno[3,2-b][1,4]benzoxazepin-9-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-on	
(85)	2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(5H-dibenzo[d,f][1,3]diazepin-6-yl)methyl]-7-methyl-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on	
(86)	2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(5-methyl-5H-dibenzo[d,f][1,3]diazepin-6-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-on	
(87)	2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(3-methylbut-2-en-1-yl)-5-[(5-oxa-7-aza-dibenzo[a,c]cyclohepten-6-yl)methyl]-7-methyl-3,5-dihydro-imidazo[4,5-c]pyridin-4-on	
(88)	2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(naphtho[1,2-d]thiazol-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on	
(89)	2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(naphtho[2,1-d]thiazol-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on	
(90)	2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(3H-naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on	

(91)	2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-buten-1-yl)-5-[(naphtho[1,2- <i>b</i>]furan-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5- <i>d</i>]pyridazin-4-on	
(92)	2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-buten-1-yl)-5-[(naphtho[2,1- <i>b</i>]furan-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5- <i>d</i>]pyridazin-4-on	
(93)	2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-buten-1-yl)-5-[(2-methyl-furo[3,2- <i>c</i>]isochinolin-5-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5- <i>c</i>]pyridin-4-on	
(94)	2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-buten-1-yl)-5-[(pyrazolo[1,5- <i>c</i>]chinazolin-5-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5- <i>d</i>]pyridazin-4-on	
(95)	2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-buten-1-yl)-5-[(1 <i>H</i> -perimidin-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5- <i>d</i>]pyridazin-4-on	

Herstellung:

Die mit Milchzucker, Maisstärke und Kieselsäure gemischte Wirksubstanz wird mit einer 20%igen wäßrigen Polyvinylpyrrolidonlösung befeuchtet und durch ein Sieb mit 1,5 mm-Maschenweite geschlagen.

Das bei 45°C getrocknete Granulat wird nochmals durch dasselbe Sieb gerieben und mit der angegebenen Menge Magnesiumstearat gemischt. Aus der Mischung werden Tabletten gepreßt.

Tablettengewicht: 300 mg

Stempel: 10 mm, flach

Beispiel 5Hartgelatine-Kapseln mit 150 mg Wirksubstanz

1. Kapsel enthält:

Wirkstoff	150,0 mg
Maisstärke getr.	ca. 180,0 mg
Milchzucker pulv.	ca. 87,0 mg
Magnesiumstearat	<u>3,0 mg</u>
	ca. 420,0 mg

Herstellung:

Der Wirkstoff wird mit den Hilfsstoffen vermischt, durch ein Sieb von 0,75 mm-Maschenweite gegeben und in einem geeigneten Gerät homogen gemischt.

Die Endmischung wird in Hartgelatine-Kapseln der Größe 1 abgefüllt.

Kapselfüllung: ca. 320 mg

Kapselhülle: Hartgelatine-Kapsel Größe 1.

Beispiel 6Suppositorien mit 150 mg Wirksubstanz

1 Zäpfchen enthält:

Wirkstoff	150,0 mg
Polyethylenglykol 1500	550,0 mg
Polyethylenglykol 6000	460,0 mg
Polyoxyethylensorbitanmonostearat	<u>840,0 mg</u>
	2000,0 mg

Herstellung:

Nach dem Aufschmelzen der Suppositorienmasse wird der Wirkstoff darin homogen verteilt und die Schmelze in vorgekühlte Formen gegossen.

Beispiel 7Suspension mit 50 mg Wirksubstanz

100 ml Suspension enthalten:

Wirkstoff	1,00 g
Carboxymethylcellulose-Na-Salz	0,10 g
p-Hydroxybenzoësäuremethylester	0,05 g
p-Hydroxybenzoësäurepropylester	0,01 g
Rohrzucker	10,00 g
Glycerin	5,00 g
Sorbitlösung 70%ig	20,00 g
Aroma	0,30 g
Wasser dest.	ad 100 ml

Herstellung:

Dest. Wasser wird auf 70°C erhitzt. Hierin wird unter Rühren p-Hydroxybenzoësäuremethylester und -propylester sowie Glycerin und Carboxymethylcellulose-Natriumsalz gelöst. Es wird auf Raumtemperatur abgekühlt und unter Rühren der Wirkstoff zugegeben und homogen dispergiert. Nach Zugabe und Lösen des Zuckers,

68

der Sorbitlösung und des Aromas wird die Suspension zur Entlüftung unter Rühren evakuiert.

5 ml Suspension enthalten 50 mg Wirkstoff.

Beispiel 8

Ampullen mit 10 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

Wirkstoff 10,0 mg

0,01 n Salzsäure s.q.

Aqua bidest ad 2,0 ml

Herstellung:

Die Wirksubstanz wird in der erforderlichen Menge 0,01 n HCl gelöst, mit Kochsalz isotonisch gestellt, sterilfiltriert und in 2 ml Ampullen abgefüllt.

Beispiel 9

Ampullen mit 50 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

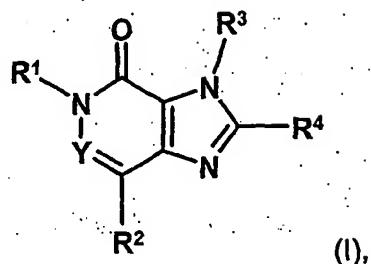
Wirkstoff 50,0 mg

0,01 n Salzsäure s.q.

Aqua bidest ad 10,0 ml

Herstellung:

Die Wirksubstanz wird in der erforderlichen Menge 0,01 n HCl gelöst, mit Kochsalz isotonisch gestellt, sterilfiltriert und in 10 ml Ampullen abgefüllt.

Patentansprüche**1. Verbindungen der allgemeinen Formel**

in der

R^1 eine durch eine Gruppe R_a substituierte C_{1-3} -Alkylgruppe, wobei

R_a eine 3,4-Dihydro-chinolinyl-, 3,4-Dihydro-isochinolinyl-, 1,4-Dihydro-chinazolinyl-, 3,4-Dihydro-chinazolinyl-, 1H-Benzo[*d*][1,2]oxazinyl-, 4H-Benzo[*e*][1,3]oxazinyl-, 4H-Benzo[*d*][1,3]oxazinyl- oder 2H-Benzo[1,4]oxazinylgruppe, in der jeweils

im Benzoteil eine bis drei Methingruppen jeweils durch ein Stickstoffatom ersetzt sein können und im Heterocycliteil eine Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

eine 4H-Benzo[*e*][1,3]thiazinyl-, 4H-Benzo[*d*][1,3]thiazinyl- oder 2H-Benzo[1,4]thiazinylgruppe, in der jeweils

im Benzoteil eine bis drei Methingruppen jeweils durch ein Stickstoffatom ersetzt sein können und im Heterocycliteil eine Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann sowie das Schwefelatom durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann,

70

eine 2-Oxo-2H-benzo[e][1,3]oxazinyl- oder 2,2-Dioxo-1H-benzo[c][1,2]thiazinylgruppe, in der jeweils im Benzoteil

eine bis drei Methingruppen jeweils durch ein Stickstoffatom ersetzt sein können,

eine 2,3-Dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazepinyl-, 4,5-Dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepinyl- oder 5-Oxo-4,5-dihydro-3H-benzo[e][1,4]diazepinylgruppe, in der jeweils

im Benzoteil eine bis drei Methingruppen jeweils durch ein Stickstoffatom ersetzt sein können und im Heterocycliteil eine Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann;

eine 2,3-Dihydro-benzo[f][1,4]oxazepinyl- oder 2,3-Dihydro-benzo[b][1,4]-oxazepinylgruppe, in der jeweils

im Benzoteil eine bis drei Methingruppen jeweils durch ein Stickstoffatom ersetzt sein können und im Heterocycliteil eine Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

eine 2,3-Dihydro-benzo[b][1,4]thiazepinyl- oder 2,3-Dihydro-benzo[f][1,4]-thiazepinylgruppe, in der jeweils

im Benzoteil eine bis drei Methingruppen jeweils durch ein Stickstoffatom ersetzt sein können und im Heterocycliteil eine Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann und das Schwefelatom durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann,

eine 5-Oxo-4,5-dihydro-benzo[f][1,3,4]oxadiazepinylgruppe, in der

im Benzoteil eine bis drei Methingruppen jeweils durch ein Stickstoffatom ersetzt sein können,

eine 11*H*-Dibenzo[*b,e*]azepinyl- oder 5*H*-Dibenzo[*a,d*]cycloheptenylgruppe, in der jeweils

im Benzoteil eine bis drei Methingruppen jeweils durch ein Stickstoffatom ersetzt sein können und die Methylengruppe im Heterocyclenteil durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Carbonyl-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe oder durch eine durch R_x substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann, wobei

R_x ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₄-Alkyl-, C₂₋₄-Alkenyl-, C₂₋₄-Alkinyl-, C₃₋₆-Cycloalkyl-, C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-, Aryl-, Aryl-C₁₋₃-alkyl-, Hydroxy-C₂₋₄-alkyl-, C₁₋₃-Alkyloxy-C₂₋₄-alkyl-, C₃₋₆-Cycloalkyloxy-C₂₋₄-alkyl-, Amino-C₂₋₄-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₂₋₄-alkyl, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₂₋₄-alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-carbonyl-, C₁₋₃-Alkyloxy-carbonyl-, C₁₋₃-Alkyloxy-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Aryl-carbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-sulfonyl- oder Aryl-sulfonylgruppe darstellt;

eine Phenanthridinylgruppe, in der

im Benzoteil eine bis drei Methingruppen jeweils durch ein Stickstoffatom ersetzt sein können, und

eine 1;2,3,4-Tetrahydro-phenanthridinyl-, 1,2,3,4,4a,10b-Hexahydro-phenanthridinyl-, 2,3-Dihydro-1*H*-4-aza-cyclopenta[*a*]naphthyl- oder eine 8,9,10,11-Tetrahydro-7*H*-6-aza-cyclohepta[*a*]naphthylgruppe, in der jeweils

im Benzoteil eine bis drei Methingruppen jeweils durch ein Stickstoffatom ersetzt sein können und ein oder zwei Methylengruppen jeweils durch ein Sauerstoffatom oder eine Carbonylgruppe ersetzt sein können, wobei, falls zwei Methylengruppen jeweils durch ein Sauerstoffatom ersetzt sind, die Sauerstoffatome durch mindestens zwei Methyleneneinheiten voneinander getrennt sein müssen,

eine Phenanthrenylgruppe, in der

jeweils eine bis drei der Methingruppen in Position 1 bis 4 und 5 bis 8 durch jeweils ein Stickstoffatom ersetzt sein können,

eine 1,2,3,4-Tetrahydro-phenanthrenyl- oder eine 1,2,3,4,5,6,7,8-Octahydro-phenanthrenylgruppe, in der

jeweils ein oder zwei der Methylengruppen in Position 1 bis 4 und 5 bis 8 durch jeweils ein Sauerstoffatom oder eine Carbonylgruppe ersetzt sein können, wobei, falls zwei Methylengruppen durch jeweils ein Sauerstoffatom ersetzt sind, die Sauerstoffatome durch mindestens zwei Methylenenheiten voneinander getrennt sein müssen,

eine 5H-Benzo[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazepinyl-, Thieno[3,2-b][1,4]benzoxazepinyl-, 5H-Dibenzo[d,f][1,3]diazepinyl- oder eine 5-Oxa-7-aza-dibenzo[a,c]-cycloheptenylgruppe, in der jeweils

im Benzoteil eine bis drei Methingruppen durch jeweils ein Stickstoffatom ersetzt sein können,

eine Naphtho[1,2-d]oxazolyl-, Naphtho[2,1-d]oxazolyl-, Naphtho[1,2-d]thiazo-
lyl-, Naphtho[2,1-d]thiazolyl-, Naphtho[1,2-d]imidazolyl-, Naphtho[1,2-b]furanyl-
oder Naphtho[2,1-b]furanylgruppe, in der jeweils

im Naphthylteil eine bis drei Methingruppen durch jeweils ein Stickstoffatom ersetzt sein können,

oder eine Euro[3,2-c]isochinolinyl-, Pyrazolo[1,5-c]chinazolinyl- oder 1H-
Perimidinylgruppe bedeutet,

wobei die Methylen- und Methingruppen der vorstehend erwähnten Reste R_a durch die Gruppen R¹⁰ bis R¹³ und zusätzlich durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert sein können und die Iminogruppen der vorstehend erwähnten

Reste R_a durch die wie vorstehend definierten Reste R_x substituiert sein können und

R¹⁰ ein Wasserstoffatom,

ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom,

eine C₁₋₄-Alkyl-, Hydroxy-, oder C₁₋₄-Alkyloxygruppe,

eine Nitro-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-, Cyan-C₁₋₃-alkylamino-, N-(Cyan-C₁₋₃-alkyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, C₁₋₃-Alkyloxy-carbonyl-C₁₋₃-alkylamino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Morphin-4-yl-, Piperazin-1-yl-, oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-Gruppe,

eine C₁₋₃-Alkyl-carbonylamino-, Arylcarbonylamino-, Aryl-C₁₋₃-alkyl-carbonylamino-, C₁₋₃-Alkyloxy-carbonylamino-, Aminocarbonylamino-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)aminocarbonylamino-, Pyrrolidin-1-yl-carbonylamino-, Piperidin-1-yl-carbonylamino-, Morphin-4-yl-carbonylamino-, Piperazin-1-yl-carbonylamino- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-carbonylamino-, C₁₋₃-Alkyl-sulfonylamino-, Bis-(C₁₋₃-alkylsulfonyl)-amino-, Aminosulfonylamino-, C₁₋₃-Alkylamino-sulfonyl-amino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-sulfonylamino-, Pyrrolidin-1-yl-sulfonyl-amino-, Piperidin-1-yl-sulfonylamino-, Morphin-4-yl-sulfonylamino-, Piperazin-1-yl-sulfonylamino- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-sulfonyl-amino-, (C₁₋₃-Alkylamino)thiocarbonylamino-, (C₁₋₃-Alkyloxy-carbonyl-amino)carbonylamino-, Arylsulfonylamino- oder Aryl-C₁₋₃-alkyl-sulfonyl-aminogruppe,

eine N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkyl-carbonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-arylcarnonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-aryl-C₁₋₃-alkyl-carbonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkyloxy-carbonylamino-, N-(Aminocarbonyl)-C₁₋₃-alkylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl)-C₁₋₃-alkylamino-, N-[Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-carbonyl]-C₁₋₃-alkylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkyl-sulfonylamino-, N-

(C₁₋₃-Alkyl)-arylsulfonylamino-, oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-aryl-C₁₋₃-alkyl-sulfonylaminogruppe,

eine 2-Oxo-imidazolidin-1-yl-, 2,4-Dioxo-imidazolidin-1-yl-, 2,5-Dioxo-imidazolidin-1-yl- oder 2-Oxo-hexahydropyrimidin-1-ylgruppe, in der das Stickstoffatom in 3-Stellung jeweils durch eine Methyl- oder Ethylgruppe substituiert sein kann,

eine Cyan-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-, Piperidin-1-yl-carbonyl-, Morphin-4-yl-carbonyl-, Piperazin-1-yl-carbonyl- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-carbonylgruppe,

eine C₁₋₃-Alkyl-carbonyl- oder eine Arylcarbonylgruppe,

eine Carboxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyloxy-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Cyan-C₁₋₃-alkyl-, Aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Piperidin-1-yl-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Morphin-4-yl-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Piperazin-1-yl-carbonyl-C₁₋₃-alkyl- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-carbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe,

eine Carboxy-C₁₋₃-alkyloxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-carbonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, Cyan-C₁₋₃-alkyloxy-, Aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, C₁₋₃-Alkyl-amino-carbonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, Piperidin-1-yl-carbonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, Morphin-4-yl-carbonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, Piperazin-1-yl-carbonyl-C₁₋₃-alkyloxy- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-carbonyl-C₁₋₃-alkyloxygruppe,

eine Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyloxy-C₁₋₃-alkyl-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, Pyrrolidin-1-yl-C₁₋₃-alkyl-, Piperidin-1-yl-C₁₋₃-alkyl-, Morphin-4-yl-C₁₋₃-alkyl-,

75

Piperazin-1-yl-C₁₋₃-alkyl- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-C₁₋₃-alkylgruppe,

eine Hydroxy-C₁₋₃-alkyloxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-C₁₋₃-alkyloxy-, C₁₋₃-Alkylsulfanyl-C₁₋₃-alkyloxy-, C₁₋₃-Alkylsulfinyl-C₁₋₃-alkyloxy-, C₁₋₃-Alkylsulfonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, Amino-C₁₋₃-alkyloxy-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyloxy-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyloxy-, Pyrrolidin-1-yl-C₁₋₃-alkyloxy-, Piperidin-1-yl-C₁₋₃-alkyloxy-, Morpholin-4-yl-C₁₋₃-alkyloxy-, Piperazin-1-yl-C₁₋₃-alkyloxy- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-C₁₋₃-alkyloxygruppe,

eine Mercapto-, C₁₋₃-Alkylsulfanyl-, C₁₋₃-Alkylsulfinyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonyloxy-, Arylsulfonyloxy-, Trifluormethylsulfanyl-, Trifluoromethylsulfinyl- oder Trifluoromethylsulfonylgruppe,

eine Sulfo-, Aminosulfonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminosulfonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminosulfonyl-, Pyrrolidin-1-yl-sulfonyl-, Piperidin-1-yl-sulfonyl-, Morpholin-4-yl-sulfonyl-, Piperazin-1-yl-sulfonyl- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-sulfonylgruppe,

eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methyl- oder Methoxygruppe,

eine durch 1 bis 5 Fluoratome substituierte Ethyl- oder Ethoxygruppe,

eine C₂₋₄-Alkenyl- oder C₂₋₄-Alkinylgruppe,

eine C₃₋₄-Alkenyloxy- oder C₃₋₄-Alkinyloxygruppe,

eine C₃₋₆-Cycloalkyl- oder C₃₋₆-Cycloalkyloxygruppe,

eine C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl- oder C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyloxygruppe oder

76

eine Aryl-, Aryloxy-, Aryl-C₁₋₃-alkyl- oder Aryl-C₁₋₃-alkyloxygruppe,

R¹¹ und R¹², die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom, ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkyloxy- oder Cyangruppe, oder

R¹¹ zusammen mit R¹², sofern diese an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind, auch eine Methylendioxy-, Difluormethylendioxy-, Ethyldioxy- oder eine geradkettige C₃₋₅-Alkylengruppe und

R¹³ ein Wasserstoffatom, ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkyloxygruppe bedeuten,

R² ein Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom,

eine C₁₋₆-Alkylgruppe,

eine C₂₋₄-Alkenylgruppe,

eine C₃₋₄-Alkinylgruppe,

eine C₃₋₆-Cycloalkylgruppe,

eine C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkylgruppe,

eine Tetrahydrofuran-3-yl-, Tetrahydropyran-3-yl-, Tetrahydropyran-4-yl-, Tetrahydrofuranyl-methyl- oder Tetrahydropyranylmethylgruppe,

eine Arylgruppe,

eine Aryl-C₁₋₄-alkylgruppe,

eine Aryl-C₂₋₃-alkenylgruppe,

eine Arylcarbonylgruppe,

eine Arylcarbonyl-C₁₋₂-alkylgruppe,

eine Heteroarylgruppe,

eine Heteroaryl-C₁₋₃-alkylgruppe;

eine Furanylcarbonyl-, Thienylcarbonyl-, Thiazolylcarbonyl- oder Pyridylcarbonylgruppe,

eine Furanylcarbonylmethyl-, Thienylcarbonylmethyl-, Thiazolylcarbonylmethyl- oder Pyridylcarbonylmethylgruppe,

eine C₁₋₄-Alkyl-carbonyl-Gruppe,

eine C₁₋₄-Alkyl-carbonyl-C₁₋₂-alkyl-Gruppe,

eine C₃₋₆-Cycloalkyl-carbonyl-Gruppe,

eine C₃₋₆-Cycloalkyl-carbonyl-C₁₋₂-alkyl-Gruppe,

eine Aryl-A- oder Aryl-A=C₁₋₃-alkyl-gruppe; wobei A ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Imino-, C₁₋₃-Alkylimino-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe bedeutet,

eine Gruppe R_b, wobei

R_b eine Cyano-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-amino-carbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-carbonyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl-, Morpholin-4-ylcarbonyl-, Piperazin-1-ylcarbonyl-, 4-Methylpiperazin-1-ylcarbonyl-, 4-Ethylpiperazin-1-ylcarbonyl-, Hydroxy-, Mercapto-, C₁₋₃-Alkyloxy-, C₁₋₃-Alkylsulphenyl-, C₁₋₃-Alkylsulfinyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonyl-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Pyrrolidin-1-yl-,

Piperidin-1-yl-, Morpholin-4-yl-, Piperazin-1-yl-, 4-Methyl-piperazin-1-yl- oder 4-Ethyl-piperazin-1-yl-gruppe bedeutet,

oder eine durch eine Gruppe R_b substituierte C_{1-4} -Alkylgruppe, wobei R_b wie oben erwähnt definiert ist,

Y ein Stickstoffatom oder eine Gruppe der Formel $C-R^5$,

wobei R^5 wie R^2 definiert ist und jeweils einer der beiden Reste R^2 und R^5 ein Wasserstoffatom oder ein C_{1-3} -Alkylgruppe sein muss,

R^3 eine C_{3-8} -Alkylgruppe,

eine durch eine Gruppe R_c substituierte C_{1-3} -Alkylgruppe, wobei

R_c eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituierte C_{3-7} -Cycloalkylgruppe,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituierte C_{5-7} -Cycloalkenylgruppe,

eine Arylgruppe oder

eine Furanyl-, Thienyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Thiazolyl-, Isothiazolyl-, Pyridyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidyl- oder Pyrazinylgruppe bedeutet, wobei die vorstehend erwähnten heterocyclischen Reste jeweils durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen oder durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom oder durch eine Trifluormethyl-, Cyan- oder C_{1-3} -Alkoxygruppe substituiert sein können,

eine C_{3-8} -Alkenylgruppe,

eine durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder durch eine Trifluormethylgruppe substituierte C_{3-6} -Alkenylgruppe,

eine C₃₋₈-Alkinylgruppe,

eine Arylgruppe oder

eine Aryl-C₂₋₄-äkenylgruppe,

und

R⁴ eine Azetidin-1-yl- oder Pyrrolidin-1-ylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder eine Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-Gruppe substituiert ist und zusätzlich durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann;

eine Piperidin-1-yl- oder Hexahydroazepin-1-ylgruppe, die in 3-Stellung oder in 4-Stellung durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder eine Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-Gruppe substituiert ist und zusätzlich durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann,

eine 3-Amino-piperidin-1-ylgruppe, in der der Piperidin-1-yl-Teil zusätzlich durch eine Aminocarbonyl-, C₁₋₂-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₂-alkyl)aminocarbonyl-, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-, (2-Cyan-pyrrolidin-1-yl-)carbonyl-, Thiazolidin-3-yl-carbonyl-, (4-Cyano-thiazolidin-3-yl)carbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl- oder Morpholin-4-ylcarbonyl-Gruppe substituiert ist;

eine 3-Amino-piperidin-1-ylgruppe, in der der Piperidin-1-yl-Teil in 4-Stellung oder in 5-Stellung zusätzlich durch eine Hydroxy- oder Methoxygruppe substituiert ist,

eine 3-Amino-piperidin-1-ylgruppe, in der die Methylengruppe in 2-Stellung oder in 6-Stellung durch eine Carbonylgruppe ersetzt ist,

eine in 3-Stellung durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-gruppe substituierte Piperidin-1-yl- oder Hexahydroazepin-1-yl-gruppe, in denen jeweils zwei Wasserstoffatome am Kohlenstoffgerüst der Piperidin-1-yl- oder Hexahydroazepin-1-yl-gruppe durch eine geradkettige Alkylenbrücke ersetzt sind, wobei

80

diese Brücke 2 bis 5 Kohlenstoffatome enthält, wenn die zwei Wasserstoffatome sich am selben Kohlenstoffatom befinden, oder 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die Wasserstoffatome an benachbarten Kohlenstoffatomen befinden, oder 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch ein Atom getrennt sind, oder 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch zwei Atome getrennt sind,

eine Azetidin-1-yl-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl- oder Hexahydroazepin-1-ylgruppe, die durch eine Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- oder eine Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert ist,

eine gegebenenfalls am Kohlenstoffgerüst durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte Piperazin-1-yl- oder [1,4]Diazepan-1-ylgruppe,

eine gegebenenfalls am Kohlenstoffgerüst durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte 3-Imino-piperazin-1-yl-, 3-Imino-[1,4]diazepan-1-yl- oder 5-Imino-[1,4]diazepan-1-ylgruppe,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte [1,4]Diazepan-1-ylgruppe, die in 6-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist,

eine C₃₋₇-Cycloalkylgruppe, die durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

eine C₃₋₇-Cycloalkylgruppe, die durch eine Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- oder eine Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert ist,

eine C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₂-alkylgruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

eine C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₂-alkylgruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- oder eine Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert ist,

- eine C₃₋₇-Cycloalkylaminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert ist, wobei die beiden Stickstoffatome am Cycloalkylteil durch mindestens zwei Kohlenstoffatome voneinander getrennt sind,
- eine N-(C₃₋₇-Cycloalkyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert ist, wobei die beiden Stickstoffatome am Cycloalkylteil durch mindestens zwei Kohlenstoffatome voneinander getrennt sind,
- eine C₃₋₇-Cycloalkylaminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- oder eine Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert ist,
- eine N-(C₃₋₇-Cycloalkyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- oder eine Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert ist,
- eine C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₂-alkyl-aminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert ist,
- eine N-(C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₂-alkyl)-N-(C₁₋₂-alkyl)-aminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert ist,
- eine C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₂-alkyl-aminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- oder eine Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert ist,
- eine N-(C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₂-alkyl)-N-(C₁₋₂-alkyl)-aminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- oder eine Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert ist,

82

eine R¹⁹-C₂₋₄-Alkylamino-Gruppe, in der R¹⁹ durch mindestens zwei Kohlenstoffatome vom Stickstoffatom des C₂₋₄-Alkylamino-Teils getrennt ist und

R¹⁹ eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe darstellt,

eine R¹⁹-C₂₋₄-Alkylamino-Gruppe, in der das Stickstoffatom des C₂₋₄-Alkylamino-Teils durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert ist und R¹⁹ durch mindestens zwei Kohlenstoffatome vom Stickstoffatom des C₂₋₄-Alkylamino-Teils getrennt ist, wobei R¹⁹ wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine durch den Rest R²⁰ substituierte Aminogruppe, in der

R²⁰ eine Azetidin-3-yl-, Azetidin-2-ylmethyl-, Azetidin-3-ylmethyl-, Pyrrolidin-3-yl-, Pyrrolidin-2-ylmethyl-, Pyrrolidin-3-ylmethyl-, Piperidin-3-yl-, Piperidin-4-yl-, Piperidin-2-ylmethyl-, Piperidin-3-ylmethyl- oder Piperidin-4-ylmethylgruppe darstellt, wobei die für R²⁰ erwähnten Reste jeweils durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein können,

eine durch den Rest R²⁰ und eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Aminogruppe, in der R²⁰ wie vorstehend erwähnt definiert ist, wobei die für R²⁰ erwähnten Reste jeweils durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein können,

eine R¹⁹-C₃₋₄-alkyl-gruppe, in der der C₃₋₄-Alkylteil geradkettig ist und zusätzlich durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann, wobei R¹⁹ wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine 3-Amino-2-oxo-piperidin-5-yl- oder 3-Amino-2-oxo-1-methyl-piperidin-5-yl-Gruppe,

eine Pyrrolidin-3-yl-, Piperidin-3-yl-, Piperidin-4-yl-, Hexahydroazepin-3-yl- oder Hexahydroazepin-4-ylgruppe, die in 1-Stellung durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)aminogruppe substituiert ist,

oder eine Azetidin-2-yl-C₁₋₂-alkyl-, Azetidin-3-yl-C₁₋₂-alkyl, Pyrrolidin-2-yl-C₁₋₂-alkyl-, Pyrrolidin-3-yl-, Pyrrolidin-3-yl-C₁₋₂-alkyl-, Piperidin-2-yl-C₁₋₂-alkyl-, Piperidin-3-yl-, Piperidin-3-yl-C₁₋₂-alkyl-, Piperidin-4-yl- oder Piperidin-4-yl-C₁₋₂-alkylgruppe, wobei die vorstehend erwähnten Gruppen jeweils durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein können, bedeuten,

wobei unter den bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten Arylgruppen Phenyl- oder Naphthylgruppen zu verstehen sind, welche durch R_h mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und R_h ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, eine Trifluormethyl-, Cyan-, Nitro-, Amino-, Aminocarbonyl-, Aminosulfonyl-, Methylsulfonyl, Acetylamino-, Methylsulfonylamino-, C₁₋₃-Alkyl-, Cyclopropyl-, Ethenyl-, Ethynyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Difluormethoxy- oder Trifluormethoxygruppe darstellt,

unter den bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Heteroarylgruppen eine Pyrrolyl-, Furanyl-, Thienyl-, Pyridyl-, Indolyl-, Benzofuranyl-, Benzo-thiophenyl-, Chinolinyl- oder Isochinolinylgruppe zu verstehen ist,

oder eine Pyrrolyl-, Furanyl-, Thienyl- oder Pyridylgruppe zu verstehen ist, in der eine oder zwei Methingruppen durch Stickstoffatome ersetzt sind,

oder eine Indolyl-, Benzofuranyl-, Benzo-thiophenyl-, Chinolinyl- oder Isochinolinylgruppe zu verstehen ist, in der eine bis drei Methingruppen durch Stickstoffatome ersetzt sind,

und die vorstehend erwähnten Heteroarylgruppen durch R_h mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und R_h wie vorstehend erwähnt definiert ist,

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkenyl- und Alkinylgruppen geradkettig oder verzweigt sein können,

und wobei die Wasserstoffatome der in den Definitionen enthaltenen Methyl- oder Ethylgruppen ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können,

deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische, deren Prodrugs und deren Salze.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

R^1 eine durch eine Gruppe R_a substituierte Methylgruppe, wobei

R_a eine 3,4-Dihydro-chinolinylgruppe,

eine 3,4-Dihydro-isochinolinylgruppe,

eine 1,4-Dihydro-chinazolinyl- oder 4-Oxo-1,4-dihydro-chinazolinylgruppe,

eine 3,4-Dihydro-chinazolinyl- oder 4-Oxo-3,4-dihydro-chinazolinylgruppe;

eine 1H-Benzo[*d*][1,2]oxazinyl- oder 1-Oxo-1*H*-benzo[*d*][1,2]oxazinylgruppe,

eine 4*H*-Benzo[*e*][1,3]oxazinyl- oder 4-Oxo-4*H*-benzo[*e*][1,3]oxazinylgruppe,

eine 4*H*-Benzo[*d*][1,3]oxazinyl- oder 4-Oxo-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazinylgruppe,

eine 2*H*-Benzo[1,4]oxazinyl- oder 2-Oxo-2*H*-benzo[1,4]oxazinylgruppe,

eine 4*H*-Benzo[*e*][1,3]thiazinyl- oder 4-Oxo-4*H*-benzo[*e*][1,3]thiazinylgruppe,

eine 4*H*-Benzo[*d*][1,3]thiazinyl- oder 2*H*-Benzo [1,4]thiazinylgruppe,

eine 2-Oxo-2*H*-benzo[*e*][1,3]oxazinyl- oder 2,2-Dioxo-1*H*-benzo[*c*][1,2]thiazinylgruppe,

eine 2,3-Dihydro-1*H*-benzo[*e*][1,4]diazepinyl- oder 2-Oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*e*][1,4]diazepinylgruppe,

eine 4,5-Dihydro-3*H*-benzo[*b*][1,4]diazepinyl- oder 4-Oxo-4,5-dihydro-3*H*-benzo[*b*][1,4]diazepinylgruppe,

eine 5-Oxo-4,5-dihydro-3*H*-benzo[*e*][1,4]diazepinylgruppe,

eine 2,3-Dihydro-benzo[*f*][1,4]oxazepinyl- oder 2,3-Dihydro-benzo[*b*][1,4]-oxazepinylgruppe,

eine 2,3-Dihydro-benzo[*f*][1,4]thiazepinyl- oder 2,3-Dihydro-benzo[*b*][1,4]-thiazepinylgruppe,

eine 5-Oxo-4,5-dihydro-benzo[*f*][1,3,4]oxadiazepinylgruppe,

eine 11*H*-Dibenzo[*b,e*]azepinyl- oder 11-Oxo-11*H*-dibenzo[*b,e*]azepinylgruppe,

eine 11*H*-Benzo[*e*]pyrido[3,2-*b*]azepinyl- oder eine 5*H*-1,9,10-Triaza-dibenzo[*a,d*]cycloheptenylgruppe,

eine 5*H*-Dibenzo[*b,e*][1,4]diazepinyl- oder Dibenzo[*b,f*][1,4]oxazepinylgruppe,

eine Dibenzo[*b,f*][1,4]thiazepinyl-, 5-Oxo-dibenzo[*b,f*][1,4]thiazepinyl- oder 5,5-Dioxo-dibenzo[*b,f*][1,4]thiazepinylgruppe,

eine 5*H*-Dibenzo[*a,d*]cycloheptenyl- oder 5*H*-Dibenzo[*b,f*]azepinylgruppe,

eine Phenanthridinyl-, Benzo[*c*][1,5]naphthyridinyl-, Benzo[*h*][1,6]naphthyridinyl-, Benzo[*c*][1,8]naphthyridinyl-, Benzo[*f*][1,7]naphthyridinyl- oder 1,5,9-Triaza-phenanthrenylgruppe,

eine 1,2,3,4-Tetrahydro-phenanthridinyl-, 1,2,3,4,4a,10b-Hexahydro-phenanthridinyl-, 2,3-Dihydro-1*H*-4-aza-cyclopenta[*a*]naphthyl- oder 8,9,10,11-Tetrahydro-7*H*-6-aza-cyclohepta[*a*]naphthylgruppe,

86

eine 2,3-Dihydro-1*H*-4-oxa-10-aza-phenanthrenyl- oder 1-Oxo-2,3-dihydro-1*H*-4-oxa-10-aza-phenanthrenylgruppe,

eine Phenanthrenyl-, Benzo[*h*]chinolinyl-, Benzo[*f*]chinolinyl- oder Benzo[*f*]chinoxalinylgruppe,

eine 5*H*-Benzo[*e*]pyrrolo[1;2-*a*][1,4]diazepinyl-, Thieno[3,2-*b*][1,4]benzo-
xazepinyl-, 5*H*-Dibenzo[*d,f*][1,3]diazepinyl- oder 5-Oxa-7-aza-dibenzo[*a,c*]-
cycloheptenylgruppe,

eine Naphtho[1,2-*d*]oxazolyl-, Naphtho[2,1-*d*]oxazolyl-, Naphtho[1,2-*d*]thia-
zolyl-, Naphtho[2,1-*d*]thiazolyl-, Naphtho[1,2-*d*]imidazolyl-, Naphtho[1,2-*b*]fu-
ranyl- oder Naphtho[2,1-*b*]furanylgruppe,

oder eine Furo[3,2-*c*]isochinolinyl-, Pyrazolo[1,5-*c*]chinazolinyl- oder 1*H*-
Perimidinylgruppe bedeutet,

wobei die Benzogruppen der vorstehend erwähnten Reste R_a durch die
Gruppen R¹⁰ bis R¹³ substituiert sind und die Alkyleneinheiten der vorstehend
erwähnten Reste R_a durch ein oder zwei Fluoratome oder ein oder zwei C₁₋₃-
Alkyl- oder C₁₋₃-Alkyloxy-carbonylgruppen substituiert sein können und die
Iminogruppen der vorstehend erwähnten Reste R_a durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe
substituiert sein können und

R¹⁰ ein Wasserstoffatom,

ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom,

eine C₁₋₃-Alkyl- oder Cyclopropylgruppe,

eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkyloxy- oder Cyclopropoxygruppe,

eine Nitro-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)aminogruppe,

eine C₁₋₃-Alkyl-carbonylamino- oder C₁₋₃-Alkyl-sulfonylaminogruppe,

eine Cyan-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe,

eine Mercapto-, C₁₋₃-Alkylsulfanyl-, C₁₋₃-Alkysulfinyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonyl- oder Aminosulfonylgruppe oder

eine Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Difluormethoxy- oder Trifluormethoxygruppe und

R¹¹, R¹² und R¹³, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom, ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Methyl-, Trifluormethyl- oder Methoxygruppe bedeuten,

R² ein Wasserstoffatom oder

eine C₁₋₃-Alkyl-, Cyclopropyl-, Trifluormethyl-, Cyanomethyl- oder 2-Cyanoethylgruppe,

Y ein Stickstoffatom oder eine Gruppe der Formel C-R⁵,

wobei R⁵ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe bedeutet,

R³ eine 2-Buten-1-yl- oder 3-Methyl-2-buten-1-ylgruppe,

eine 1-Buten-1-ylgruppe,

eine 2-Butin-1-ylgruppe oder

eine 1-Cyclopenten-1-ylimethylgruppe

und

R⁴ eine (3-Amino-piperidin-1-yl)gruppe bedeuten,

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkylgruppen geradkettig oder verzweigt sein können,

deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 2, in der

R¹ eine durch eine Gruppe R_a substituierte Methylgruppe, wobei

R_a eine 3,4-Dihydro-chinolin-2-ylgruppe,

eine 3,4-Dihydro-isochinolin-1-ylgruppe,

eine 1,4-Dihydro-chinazolin-2-yl- oder 4-Oxo-1,4-dihydro-chinazolin-2-ylgruppe,

eine 3,4-Dihydro-chinazolin-2-yl- oder 4-Oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-ylgruppe,

eine 1*H*-Benzo[*d*][1,2]oxazin-4-yl- oder 1-Oxo-1*H*-benzo[*d*][1,2]oxazin-4-ylgruppe,

eine 4*H*-Benzo[*e*][1,3]oxazin-2-yl- oder 4-Oxo-4*H*-benzo[*e*][1,3]oxazin-2-ylgruppe,

eine 4*H*-Benzo[*d*][1,3]oxazin-2-yl- oder 4-Oxo-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2-ylgruppe,

eine 2*H*-Benzo[1,4]oxazin-3-yl- oder 2-Oxo-2*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ylgruppe,

eine 4H-Benzo[e][1,3]thiazin-2-yl- oder 4-Oxo-4H-benzo[e][1,3]thiazin-2-ylgruppe,

eine 4H-Benzo[d][1,3]thiazin-2-yl- oder 2H-Benzo[1,4]thiazin-3-ylgruppe,

eine 2-Oxo-2H-benzo[e][1,3]oxazin-4-yl- oder 2,2-Dioxo-1H-benzo[c][1,2]thiazin-4-ylgruppe,

eine 2,3-Dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-5-yl- oder 2-Oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-5-ylgruppe,

eine 4,5-Dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl- oder 4-Oxo-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-ylgruppe,

eine 5-Oxo-4,5-dihydro-3H-benzo[e][1,4]diazepin-2-ylgruppe,

eine 2,3-Dihydro-benzo[f][1,4]oxazepin-5-yl- oder 2,3-Dihydro-benzo[b][1,4]-oxazepin-4-ylgruppe,

eine 2,3-Dihydro-benzo[f][1,4]thiazepin-5-yl- oder 2,3-Dihydro-benzo[b][1,4]-thiazepin-4-ylgruppe,

eine 5-Oxo-4,5-dihydro-benzo[f][1,3,4]oxadiazepin-2-ylgruppe,

eine 11H-Dibenzo[b,e]azepin-6-yl- oder 11-Oxo-11H-dibenzo[b,e]azepin-6-ylgruppe,

eine 11H-Benzo[e]pyrido[3,2-b]azepin-6-yl- oder eine 5H-1,9,10-Triaza-dibenzo[a,d]cyclohepten-11-ylgruppe,

eine 5H-Dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-yl- oder Dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-ylgruppe,

90.

eine Dibenzo[*b,f*][1,4]thiazepin-11-yl-, 5-Oxo-dibenzo[*b,f*][1,4]thiazepin-11-yl- oder 5,5-Dioxo-dibenzo[*b,f*][1,4]thiazepin-11-ylgruppe,

eine 5H-Dibenzo[*a,d*]cyclohepten-10-yl- oder 5H-Dibenzo[*b,f*]azepin-10-ylgruppe,

eine Phenanthridin-6-yl-, Benzo[*c*][1,5]naphthyridin-6-yl-, Benzo[*h*][1,6]naphthyridin-5-yl-, Benzo[*c*][1,8]naphthyridin-6-yl-, Benzo[*f*][1,7]naphthyridin-5-yl- oder 1,5,9-Triaza-phenanthren-10-ylgruppe,

eine 1,2,3,4-Tetrahydro-phenanthridin-6-yl, 1,2,3,4,4a,10b-Hexahydro-phenanthridin-6-yl-, 2,3-Dihydro-1*H*-4-aza-cyclopenta[*a*]naphth-5-yl- oder 8,9,10,11-Tetrahydro-7*H*-6-aza-cyclohepta[*a*]naphth-5-ylgruppe,

eine 2,3-Dihydro-1*H*-4-oxa-10-aza-phenanthren-9-yl- oder 1-Oxo-2,3-dihydro-1*H*-4-oxa-10-aza-phenanthren-9-ylgruppe,

eine Phenanthren-9-yl-, Benzo[*h*]chinolin-6-yl-, Benzo[*f*]chinolin-6-yl- oder Benzo[*f*]chinoxalin-6-ylgruppe,

eine 5*H*-Benzo[*e*]pyrrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-11-yl-, Thieno[3,2-*b*][1,4]benzoxazepin-9-yl-, 5*H*-Dibenzo[*d,f*][1,3]diazepin-6-yl- oder 5-Oxa-7-aza-dibenzo[*a,c*]cyclohepten-6-ylgruppe,

eine Naphtho[1,2-*d*]oxazol-2-yl-, Naphtho[2,1-*d*]oxazol-2-yl-, Naphtho[1,2-*d*]thiazol-2-yl-, Naphtho[2,1-*d*]thiazol-2-yl-, Naphtho[1,2-*d*]imidazol-2-yl-, Naphtho[1,2-*b*]furan-2-yl- oder Naphtho[2,1-*b*]furan-2-ylgruppe,

oder eine Furo[3,2-*c*]isochinolin-5-yl-, Pyrazolo[1,5-*c*]chinazolin-5-yl- oder 1*H*-Perimidin-2-ylgruppe bedeutet,

wobei die Benzogruppen der vorstehend erwähnten Reste R_a durch die Gruppen R¹⁰ bis R¹³ substituiert sind und die Alkyleneinheiten der vorstehend erwähnten Reste R_a durch ein oder zwei Fluoratome oder ein oder zwei

91

Methylgruppen substituiert sein können und die Iminogruppen der vorstehend erwähnten Reste R_a durch eine Methylgruppe substituiert sein können und

R¹⁰ ein Wasserstoffatom,

ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom,

eine Methyl- oder Ethylgruppe,

eine Hydroxy-, Methoxy- oder Ethoxygruppe oder

eine Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Difluormethoxy-, oder Trifluormethoxygruppe und

R¹¹, R¹² und R¹³, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine Methyl-, Trifluormethyl- oder Methoxygruppe bedeuten,

R² ein Wasserstoffatom oder

eine Methyl-, Cyanomethyl-, Trifluormethyl-, Ethyl-, 2-Cyano-ethyl-, Propyl-, Cyclopropyl- oder Isopropylgruppe,

Y ein Stickstoffatom oder eine Gruppe der Formel C-R⁵,

wobei R⁵ ein Wasserstoffatom oder eine Methyl-, Ethyl-, Propyl- oder Isopropylgruppe bedeutet,

R³ eine 2-Buten-1-yl- oder 3-Methyl-2-butene-1-ylgruppe,

eine 1-Buten-1-ylgruppe,

eine 2-Butin-1-ylgruppe oder

eine 1-Cyclopenten-1-ylmethylgruppe

und

R⁴ eine (3-Amino-piperidin-1-yl)gruppe bedeuten,

deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

4. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

R¹ eine 4-Oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-ylmethylgruppe,

eine Dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-ylmethylgruppe,

eine Phenanthridin-6-ylmethylgruppe,

eine Phenanthren-9-ylmethylgruppe oder

eine Naphtho[1,2-d]oxazol-2-ylmethyl- oder Naphtho[2,1-d]oxazol-2-ylmethylgruppe,

R² ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,

Y ein Stickstoffatom,

R³ eine 2-Butin-1-ylgruppe

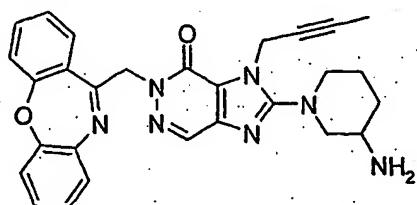
und

R⁴ eine (3-Amino-piperidin-1-yl)gruppe bedeuten,

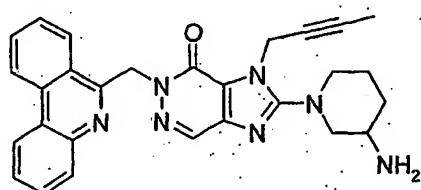
deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

5. Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:

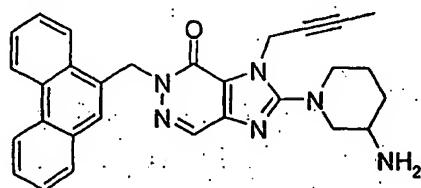
(1) 2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(dibenzo[*b,f*][1,4]oxazepin-11-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-*d*]pyridazin-4-on



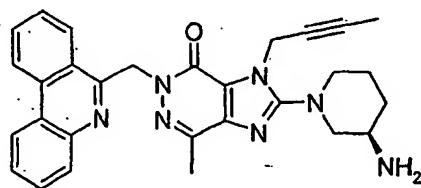
(2) 2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(phenanthridin-6-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-*d*]pyridazin-4-on



(3) 2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(phenanthren-9-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-*d*]pyridazin-4-on

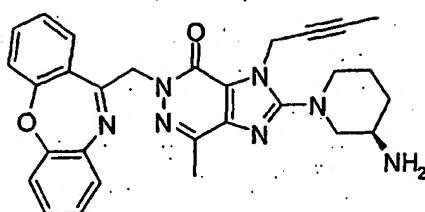


(4) 2-((*R*)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(phenanthridin-6-yl)methyl]-7-methyl-3,5-dihydro-imidazo[4,5-*d*]pyridazin-4-on

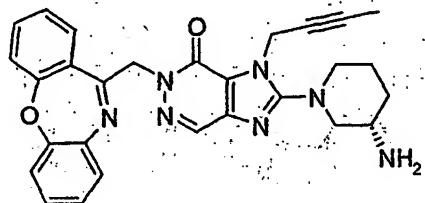


(5) 2-((*R*)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(dibenzo[*b,f*][1,4]oxazepin-11-yl)methyl]-7-methyl-3,5-dihydro-imidazo[4,5-*d*]pyridazin-4-on

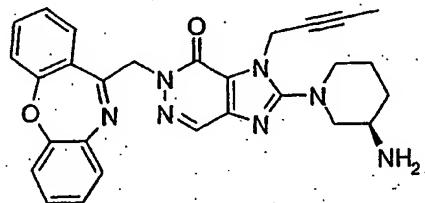
94



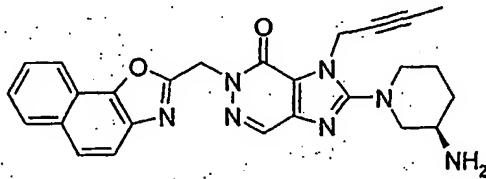
(6) 2-((S)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-buten-1-yl)-5-[(dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



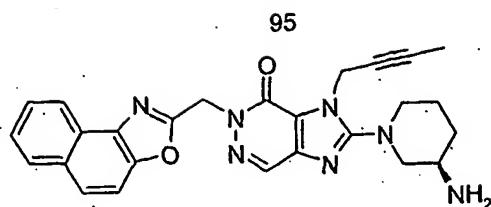
(7) 2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-buten-1-yl)-5-[(dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



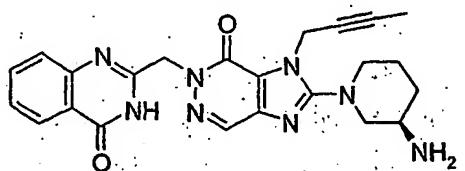
(8) 2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-buten-1-yl)-5-[(naphtho[2,1-d]oxazol-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



(9) 2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-buten-1-yl)-5-[(naphtho[1,2-d]oxazol-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-on



(10) 2-((*R*)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-buten-1-yl)-5-[(4-oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-*d*]pyridazin-4-on



deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

6. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 5 mit anorganischen oder organischen Säuren.

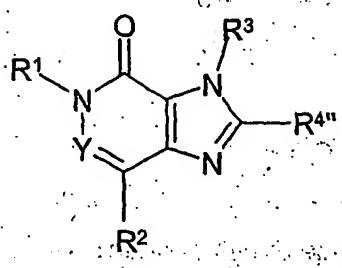
7. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 oder ein Salz gemäß Anspruch 6 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

8. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 oder eines Salzes gemäß Anspruch 6 zur Herstellung eines Arzneimittels, das zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ I und Typ II, Arthritis, Adipositas, Allograft Transplantation und durch Calcitonin verursachte Osteoporose geeignet ist.

9. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 oder ein Salz gemäß Anspruch 6 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

10. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der R^1 , R^2 , Y und R^3 wie eingangs erwähnt definiert sind und
 $R^{4''}$ eine der eingangs für R^4 erwähnten Gruppen bedeutet, die eine Imino-, Amino- oder Alkylaminogruppe enthalten, wobei die Imino-, Amino- bzw. Alkylaminogruppe durch eine Schutzgruppe substituiert ist, entschützt wird und

gewünschtenfalls anschließend ein während den Umsetzungen zum Schutze von reaktiven Gruppen verwendeter Schutzrest abgespalten wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit einer anorganischen oder organischen Säure, übergeführt wird.

INTL. NATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

/EP2004/006303

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D487/04 C07D471/04 C07D519/00 A61K31/5025 A61P3/10
 //((C07D487/04, 237:00, 231:00), (C07D471/04, 235:00, 221:00), (C07D519/00
 471:00, 471:00), (C07D519/00, 498:00, 471:00))

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99/29695 A (ASTRA PHARMA PROD ; COOPER MARTIN (GB); PERRY MATTHEW (GB); THORNE PHI) 17 June 1999 (1999-06-17) page 19, line 22; claim 1; example 34	1-10
A	WO 02/02560 A (CHRISTIANSEN LISE BROWN ; KRISTIANSEN MARIT (DK); LUNDBECK JANE MARIE) 10 January 2002 (2002-01-10) page 7, line 16 - page 11, line 2; examples 133-141, 154-150	1-10
A	US 5 389 642 A (DORSCH DIETER ET AL) 14 February 1995 (1995-02-14) column 4, line 23 - line 47; examples 1,5	1-10
A	EP 0 657 454 A (MERCK PATENT GMBH) 14 June 1995 (1995-06-14) page 7, line 9 - line 21; claim 1	1-10
		-/-

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the International filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 October 2004

Date of mailing of the International search report

18/10/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Härtinger, S.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

ational Application No

/EP2004/006303

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	US 2004/116328 A1 (CLARK RICHARD ET AL) 17 June 2004 (2004-06-17) claim 1; examples 1151, 116e, 117, 263, 275, 281	1-10
P, A	-& WO 03/104229 A (KIRA KAZUNOBU ; RICHARD CLARK (JP); EISAI CO LTD (JP); EMORI EITA (JP)) 18 December 2003 (2003-12-18) abstract	1-10
E	WO 2004/050658 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ; ECKHARDT MATTHIAS (DE); HIMMELSBACH FRAN) 17 June 2004 (2004-06-17) claim 1	1-10

INTE ATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

xional Application No

/EP2004/006303

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 9929695	A	17-06-1999		AT 223413 T AU 1791699 A BR 9813373 A CA 2312419 A1 CN 1284079 T DE 69807741 D1 DE 69807741 T2 EE 200000318 A EP 1036076 A1 HU 0100280 A2 ID 25628 A JP 2001525413 T NO 20002788 A NZ 504452 A PL 340836 A1 WO 9929695 A1 SK 8402000 A3 TR 200001603 T2 US 2002099055 A1 US 6342601 B1 US 2004162410 A1	15-09-2002 28-06-1999 03-10-2000 17-06-1999 14-02-2001 10-10-2002 15-07-2004 15-08-2001 20-09-2000 28-10-2001 19-10-2000 11-12-2001 01-08-2000 31-05-2002 26-02-2001 17-06-1999 12-03-2001 23-10-2000 25-07-2002 29-01-2002 19-08-2004
WO 0202560	A	10-01-2002		AU 6895801 A BR 0112123 A CA 2411864 A1 CN 1440288 T CZ 20030019 A3 WO 0202560 A2 EP 1301187 A2 HU 0301622 A2 JP 2004502690 T NO 20030021 A US 2004034014 A1 US 2002161001 A1 ZA 200209714 A	14-01-2002 06-05-2003 10-01-2002 03-09-2003 14-05-2003 10-01-2002 16-04-2003 29-09-2003 29-01-2004 03-03-2003 19-02-2004 31-10-2002 19-08-2003
US 5389642	A	14-02-1995		DE 4242459 A1 AU 665877 B2 AU 5228693 A CA 2111362 A1 CN 1094044 A CZ 9302758 A3 EP 0602521 A1 HU 66037 A2 JP 6228137 A MX 9307940 A1 NO 934622 A PL 301483 A1 SK 143593 A3 ZA 9309433 A	23-06-1994 18-01-1996 30-06-1994 17-06-1994 26-10-1994 13-07-1994 22-06-1994 28-09-1994 16-08-1994 31-08-1994 17-06-1994 27-06-1994 07-12-1994 09-08-1994
EP 0657454	A	14-06-1995		DE 4339868 A1 AU 7895094 A CA 2136288 A1 CN 1109057 A CZ 9402873 A3 EP 0657454 A1 HU 71113 A2	24-05-1995 01-06-1995 24-05-1995 27-09-1995 14-06-1995 14-06-1995 28-11-1995

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

ational Application No

/EP2004/006303

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 0657454	A.	JP	7267959 A	17-10-1995
		NO	944469 A	24-05-1995
		PL	305928 A1	29-05-1995
		SK	140994 A3	11-07-1995
		ZA	9409260 A	03-08-1995
US 2004116328	A1	17-06-2004	WO 03104229 A1	18-12-2003
WO 03104229	A	18-12-2003	WO 03104229 A1	18-12-2003
		US	2004116328 A1	17-06-2004
WO 2004050658	A	17-06-2004	DE 10256264 A1	24-06-2004
			DE 10309927 A1	16-09-2004
		WO	2004050658 A1	17-06-2004

INTERNATIONALE RECHERCHENBERICHT

nationales Aktenzeichen

/EP2004/006303

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 7 C07D487/04 C07D471/04 C07D519/00 A61K31/5025 A61P3/10
 //((C07D487/04, 237:00, 231:00), (C07D471/04, 235:00, 221:00), (C07D519/00
 471:00, 471:00), (C07D519/00, 498:00, 471:00))

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprästoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprästoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 99/29695 A (ASTRA PHARMA PROD ; COOPER MARTIN (GB); PERRY MATTHEW (GB); THORNE PHI) 17. Juni 1999 (1999-06-17) Seite 19, Zeile 22; Anspruch 1; Beispiel 34	1-10
A	WO 02/02560 A (CHRISTIANSEN LISE BROWN ; KRISTIANSEN MARIT (DK); LUNDBECK JANE MARIE) 10. Januar 2002 (2002-01-10) Seite 7, Zeile 16 – Seite 11, Zeile 2; Beispiele 133-141, 154-150	1-10
A	US 5 389 642 A (DORSCH DIETER ET AL) 14. Februar 1995 (1995-02-14) Spalte 4, Zeile 23 – Zeile 47; Beispiele 1,5	1-10
	-/-	

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen.

Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem Internationalen Anmeldeatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem Internationalen Anmeldeatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem Internationalen Anmeldeatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts
8. Oktober 2004	18/10/2004
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Härtinger, S

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

nationales Aktenzeichen

/EP2004/006303

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 657 454 A (MERCK PATENT GMBH) 14. Juni 1995 (1995-06-14) Seite 7, Zeile 9 - Zeile 21; Anspruch 1	1-10
E	US 2004/116328 A1 (CLARK RICHARD ET AL) 17. Juni 2004 (2004-06-17) Anspruch 1; Beispiele 1151,116e,117,263,275,281	1-10
P,A	-& WO 03/104229 A (KIRA KAZUNOBU ; RICHARD CLARK (JP); EISAI CO LTD (JP); EMORI EITA (JP)) 18. Dezember 2003 (2003-12-18) Zusammenfassung	1-10
E	WO 2004/050658 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA.; ECKHARDT MATTHIAS (DE); HIMMELSBACH FRAN) 17. Juni 2004 (2004-06-17) Anspruch 1	1-10

INTERNATIONALER RECHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

nationales Aktenzeichen

I/EP2004/006303

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9929695	A	17-06-1999		AT 223413 T AU 1791699 A BR 9813373 A CA 2312419 A1 CN 1284079 T DE 69807741 D1 DE 69807741 T2 EE 200000318 A EP 1036076 A1 HU 0100280 A2 ID 25628 A JP 2001525413 T NO 20002788 A NZ 504452 A PL 340836 A1 WO 9929695 A1 SK 8402000 A3 TR 200001603 T2 US 2002099055 A1 US 6342601 B1 US 2004162410 A1		15-09-2002 28-06-1999 03-10-2000 17-06-1999 14-02-2001 10-10-2002 15-07-2004 15-08-2001 20-09-2000 28-10-2001 19-10-2000 11-12-2001 01-08-2000 31-05-2002 26-02-2001 17-06-1999 12-03-2001 23-10-2000 25-07-2002 29-01-2002 19-08-2004
WO 0202560	A	10-01-2002		AU 6895801 A BR 0112123 A CA 2411864 A1 CN 1440288 T CZ 20030019 A3 WO 0202560 A2 EP 1301187 A2 HU 0301622 A2 JP 2004502690 T NO 20030021 A US 2004034014 A1 US 2002161001 A1 ZA 200209714 A		14-01-2002 06-05-2003 10-01-2002 03-09-2003 14-05-2003 10-01-2002 16-04-2003 29-09-2003 29-01-2004 03-03-2003 19-02-2004 31-10-2002 19-08-2003
US 5389642	A	14-02-1995		DE 4242459 A1 AU 665877 B2 AU 5228693 A CA 2111362 A1 CN 1094044 A CZ 9302758 A3 EP 0602521 A1 HU 66037 A2 JP 6228137 A MX 9307940 A1 NO 934622 A PL 301483 A1 SK 143593 A3 ZA 9309433 A		23-06-1994 18-01-1996 30-06-1994 17-06-1994 26-10-1994 13-07-1994 22-06-1994 28-09-1994 16-08-1994 31-08-1994 17-06-1994 27-06-1994 07-12-1994 09-08-1994
EP 0657454	A	14-06-1995		DE 4339868 A1 AU 7895094 A CA 2136288 A1 CN 1109057 A CZ 9402873 A3 EP 0657454 A1 HU 71113 A2		24-05-1995 01-06-1995 24-05-1995 27-09-1995 14-06-1995 14-06-1995 28-11-1995

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

nationales Aktenzeichen

T/EP2004/006303

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0657454 A			JP 7267959 A NO 944469 A PL 305928 A1 SK 140994 A3 ZA 9409260 A	17-10-1995 24-05-1995 29-05-1995 11-07-1995 03-08-1995
US 2004116328 A1	17-06-2004	WO	03104229 A1	18-12-2003
WO 03104229 A	18-12-2003	WO US	03104229 A1 2004116328 A1	18-12-2003 17-06-2004
WO 2004050658 A	17-06-2004	DE DE WO	10256264 A1 10309927 A1 2004050658 A1	24-06-2004 16-09-2004 17-06-2004

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.